ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog 100 U/ml, soluzione iniettabile in flaconcino

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Humalog è una soluzione acquosa sterile, limpida ed incolore.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Un ml contiene 100 U (equivalenti a 3,5 mg) di insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. coli*). Ogni confezione contiene 10 ml equivalenti a 1000 U di insulina lispro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di adulti e bambini con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio. Humalog è indicato inoltre nella stabilizzazione iniziale del diabete mellito.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio deve essere determinato dal medico secondo le necessità del paziente.

Humalog può essere somministrato subito prima dei pasti. Se necessario, Humalog può essere somministrato anche subito dopo i pasti. Humalog deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea o mediante infusione sottocutanea continua tramite pompa (vedere paragrafo 4.2) e, sebbene non sia raccomandato, può essere somministrato anche per iniezione intramuscolare. Se necessario Humalog può essere somministrato anche per via endovenosa, ad esempio per il controllo dei livelli di glicemia in corso di chetoacidosi, malattie acute, durante periodi intra o postoperatori.

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog per via sottocutanea è necessario assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno. Dopo l'iniezione, la sede cutanea non deve essere massaggiata. I pazienti devono essere istruiti ad usare le tecniche d'iniezione appropriate.

Humalog somministrato per via sottocutanea agisce più rapidamente e la durata d'azione è minore (2-5 ore) rispetto all'insulina regolare. Questa rapida comparsa dell'attività fa sì che l'iniezione di Humalog (o, nel caso di somministrazione mediante infusione sottocutanea continua, il bolo di Humalog) possa essere somministrato molto vicino ai pasti. La durata di azione di qualsiasi insulina può variare notevolmente in diversi individui o, nello stesso individuo, in diverse occasioni. Indipendentemente dalla sede d'iniezione permane una comparsa di attività più veloce rispetto all'insulina umana

solubile. Come con tutti i preparati insulinici, la durata d'azione di Humalog dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

Humalog può essere usato in associazione ad un'insulina ad azione prolungata o a sulfoniluree orali, secondo il parere del medico.

Impiego di Humalog in pompe di infusione per insulina

Solo alcune pompe per l'infusione di insulina con marchio CE possono essere usate per somministrare insulina lispro. Prima di somministrare l'insulina lispro devono essere lette attentamente le istruzioni fornite dal produttore per stabilire l'adeguatezza o meno per quella particolare pompa. Leggere e seguire le istruzioni che accompagnano la pompa per infusione. Usare il serbatotio e il catetere appropriati per la pompa. Il set per l'infusione (tubo e cannula) deve essere cambiato seguendo le istruzioni allegate al set di infusione. Nell'eventualità di un episodio di ipoglicemia, l'infusione deve essere interrotta fino a che l'episodio non sia risolto. Se si verificano ripetuti o gravi episodi di riduzione dei livelli di glicemia, informarne il medico e considerare la necessità di ridurre o interrompere l'infusione di insulina. Un malfunzionamento della pompa od un'ostruzione del set di infusione può dare luogo ad un rapido rialzo dei livelli di glicemia. Se si sospetta un'interruzione nel flusso di insulina, seguire le istruzioni riportate nella documentazione che accompagna il prodotto e, se si ritiene opportuno, riferirlo al medico. Quando viene impiegato con una pompa per infusione di insulina, Humalog non deve essere miscelato con nessun'altra insulina.

Somministrazione endovenosa di insulina

L'iniezione endovenosa di insulina lispro deve essere effettuata seguendo la normale pratica clinica per le somministrazioni endovenose, per esempio mediante bolo endovoso o tramite un dispositivo per infusione. E' richiesto un frequente monitoraggio dei livelli di glicemia.
I dispositivi per infusione con concentrazioni di insulina lispro da 0,1 U/ml a 1,0 U/ml in soluzioni di sodio cloruro allo 0,9% o di destrosio al 5% sono stabili a temperatura ambiente per 48 ore. Si raccomanda di regolare il dispositivo prima di iniziare l'infusione al paziente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipoglicemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trasferimento di un paziente in terapia insulinica ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, isofano, lenta, ecc.), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto all'insulina di origine animale) possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio. Per le insuline ad azione rapida, qualsiasi paziente in trattamento anche con insulina basale deve ottimizzare il dosaggio di entrambe le insuline per ottenere un controllo del glucosio durante l'intera giornata, in particolare di notte e a digiuno.

La preparazione di Humalog ad attività più breve deve essere aspirata nella siringa per prima, per prevenire la contaminazione del flaconcino contenente la preparazione insulinica a più lunga attività. Seguire le istruzioni del medico riguardo alla possibilità di mescolare le insuline in anticipo o immediatamente prima dell'iniezione. E' importante seguire sempre lo stesso metodo.

Condizioni che possono determinare i sintomi premonitori dell'ipoglicemia differenti o meno evidenti comprendono la lunga durata del diabete, l'intensificazione della terapia insulinica, la neuropatia diabetica o l'uso di farmaci come i beta-bloccanti.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento da insulina di origine animale ad insulina umana, hanno riferito che i sintomi premonitori dell'evento erano meno evidenti o differenti da quelli riscontrati durante il trattamento con l'insulina precedentemente utilizzata. Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di conoscenza, coma o morte.

L'impiego di dosaggi inadeguati o la sospensione del trattamento, specie nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, può portare ad iperglicemia o a chetoacidosi diabetica, due condizioni potenzialmente letali.

Il fabbisogno di insulina può diminuire in presenza di insufficienza renale. Il fabbisogno di insulina può diminuire nei pazienti con insufficienza epatica a causa della ridotta gluconeogenesi e del diminuito catabolismo dell'insulina; comunque, nei pazienti con insufficienza epatica cronica, un aumento nella resistenza all'insulina può portare ad un incremento del fabbisogno insulinico.

Il fabbisogno di insulina può aumentare nel corso di malattie o disturbi emotivi.

Un aggiustamento del dosaggio dell'insulina può anche essere necessario se il paziente incrementa la sua attività fisica o cambia la sua dieta abituale. L'esercizio fisico effettuato immediatamente dopo l'assunzione di un pasto può aumentare il rischio di ipoglicemia. Una conseguenza della farmacodinamica degli analoghi dell'insulina ad azione rapida è che, se si verifica ipoglicemia, questa può avvenire più precocemente dopo l'iniezione rispetto all'insulina umana solubile.

Humalog deve essere usato nei bambini preferibilmente all'insulina solubile solo quando una rapida azione dell'insulina potrebbe essere di beneficio. Ad esempio, per quanto concerne i tempi di somministrazione rispetto ai pasti.

<u>Uso di Humalog in associazione a pioglitazone</u>
Quando il pioglitazone è stato usato in associazione ad insulina, sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Ciò deve essere tenuto presente nel caso in cui venga preso in considerazione il trattamento con l'associazione di pioglitazone e Humalog. Se viene usata questa associazione, i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento del peso corporeo ed edema. Se si verifica un qualsiasi peggioramento dei sintomi cardiaci, il pioglitazone deve essere interrotto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il fabbisogno di insulina può aumentare per la contemporanea somministrazione di prodotti medicinali con attività iperglicemizzante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo, i beta$_2$-agonisti (come ritodrina, salbutamolo, terbutalina).

Il fabbisogno di insulina può diminuire per la contemporanea somministrazione di prodotti medicinali con attività ipoglicemizzante come gli ipoglicemizzanti orali, i salicilati (come ad esempio l'acido acetilsalicilico), gli antibiotici sulfamidici, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, i beta-bloccanti, l'octreotide o l'alcool.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

I dati su un numero ampio di donne in gravidanza esposte al farmaco non mostrano alcun effetto avverso dell'insulina lispro sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle con diabete mellito insulino-dipendente. Il fabbisogno di insulina generalmente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre. Le pazienti diabetiche devono informare il loro medico nel caso in cui si trovino in stato di gravidanza o la stiano pianificando. Una attenta verifica del controllo del glucosio, così come dello stato di salute generale, è un requisito essenziale nelle donne incinta che hanno il diabete.

Le pazienti diabetiche che stanno allattando possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina e/o della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (per esempio guidare un autoveicolo od utilizzare macchinari).

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando, e ciò è particolarmente importante in coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei segni premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In tali circostanze l'opportunità di porsi alla guida deve essere valutata.

4.8 Effetti indesiderati

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di conoscenza e, in casi estremi, a morte. Non è riportata nessuna frequenza specifica per l'ipoglicemia, poiché l'ipoglicemia è il risultato sia della dose di insulina che di altri fattori, come ad esempio il regime dietetico e l'attività fisica del paziente.

L'allergia locale nei pazienti è comune (da 1/100 a <1/10). Arrossamento, edema e prurito possono manifestarsi nella sede dell'iniezione di insulina. Queste manifestazioni scompaiono generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In certi casi, tali manifestazioni possono essere imputabili a fattori diversi dall'insulina come sostanze irritanti presenti nel prodotto usato per disinfettare la cute o ad una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione. L'allergia sistemica che è rara (da 1/10.000 a <1/1.000), ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea in tutto il corpo, dispnea, respiro superficiale, diminuzione della pressione sanguigna, tachicardia, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente.

La lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione non è comune (da 1/1.000 a <1/100).

Con la terapia insulinica sono stati riportati casi di edema, in particolare quando un precedente scarso controllo metabolico è stato migliorato da una intensificata terapia insulinica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poichè le concentrazioni sieriche del glucosio sono il risultato di interazioni complesse tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici. L'ipoglicemia può verificarsi come conseguenza di un eccesso dell'attività insulinica in relazione all'apporto alimentare e al dispendio energetico.

L'ipoglicemia può associarsi a stanchezza, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione fredda e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio, zucchero o prodotti zuccherati.

La correzione dell'ipoglicemia di grado moderato può essere ottenuta con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea di glucagone, seguita dall'assunzione di carboidrati per via orale non appena le condizioni del paziente lo consentano. I soggetti che non rispondono al glucagone dovranno ricevere una soluzione di glucosio per via endovenosa.

Se il paziente è in coma ipoglicemico, il glucagone deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Comunque, se il glucagone non è disponibile o se il paziente non risponde alla somministrazione di glucagone, devono essere somministrate soluzioni di glucosio per via endovenosa. Il paziente dovrà consumare un pasto non appena avrà ripreso conoscenza.

Poiché l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un'apparente guarigione clinica, può essere necessario mantenere sotto osservazione il paziente e fare assumere molti carboidrati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analogo dell'insulina umana ad azione rapida. Codice ATC: A10AB04

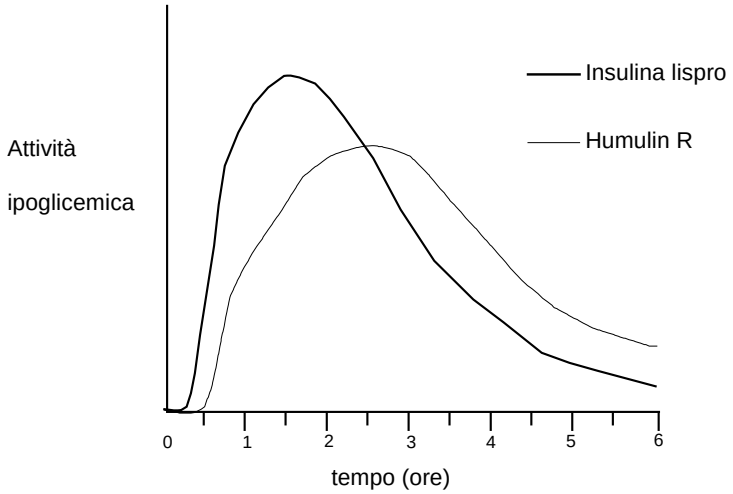
La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

Inoltre l'insulina esercita diverse attività anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e l'uptake degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi, il catabolismo proteico e l'output degli aminoacidi.

Insulina lispro ha un'azione rapida (inizio entro 15 minuti circa), e ciò permette la somministrazione più vicino ai pasti (entro 0-15 minuti) rispetto all'insulina regolare che deve essere somministrata 30-45 minuti prima del pasto. Insulina lispro agisce più rapidamente ed ha una durata d'azione più breve (2-5 ore) rispetto all'insulina regolare.

Studi clinici con l'insulina lispro in pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2 hanno dimostrato una iperglicemia postprandiale ridotta rispetto all'uso di insulina umana solubile.

Come accade con tutte le preparazioni di insulina, l'andamento temporale dell'azione di insulina lispro può variare da un individuo all'altro o, in tempi diversi, nello stesso individuo e dipende dalla dose, dalla sede di iniezione, dal flusso ematico, dalla temperatura corporea e dall'attività fisica. Il profilo tipico di attività (curva di utilizzazione del glucosio) successivo alla iniezione sottocutanea viene illustrato qui sotto.



Il grafico sopra riportato raffigura la quantità di glucosio, in relazione al tempo, necessaria perché in un soggetto la concentrazione del glucosio nel sangue intero sia mantenuta intorno ai valori della glicemia a digiuno, ed è inoltre una rappresentazione dell'effetto, nel tempo, di queste insuline sul metabolismo del glucosio.

Studi clinici sono stati effettuati in bambini (61 pazienti di età compresa tra 2 e 11 anni) e in bambini ed adolescenti (481 pazienti di età compresa tra 9 e 19 anni), confrontando l'insulina lispro con l'insulina umana solubile. Il profilo farmacodinamico dell'insulina lispro nei bambini è simile a quello osservato negli adulti.

Il trattamento con insulina lispro somministrata mediante pompe per infusione sottocutanea ha dimostrato di produrre livelli di emoglobina glicosilata più bassi rispetto all'insulina solubile. In uno studio crossover in doppio cieco, la riduzione dei livelli di emoglobina glicosilata dopo 12 settimane di trattamento è stata di 0,37 punti percentuali con insulina lispro rispetto a 0,03 punti percentuali con insulina solubile (p=0,004).

Studi clinici in pazienti con diabete di tipo 2, trattati con sulfoniluree alle massime dosi, hanno mostrato che l'aggiunta di insulina lispro riduce in modo significativo la HbA_{1c} rispetto all'uso di sulfonilurea da sola. La riduzione dell'HbA_{1c} dovrebbe essere attesa anche con altri prodotti insulinici, come l'insulina solubile o isofano.

Studi clinici con insulina lispro in pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2 hanno dimostrato un numero ridotto di episodi di ipoglicemia notturna rispetto all'uso di insulina umana solubile. In alcuni studi la riduzione dell'ipoglicemia notturna si è associata ad un aumento degli episodi di ipoglicemia durante il giorno.

La risposta glucodinamica all'insulina lispro non è influenzata da un'insufficiente funzionalità renale od epatica. Le differenze glucodinamiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile, valutate durante una procedura di clamp glicemico, risultarono mantenute entro un'ampia variazione della funzionalità renale.

E' stato dimostrato che in base alla molarità l'insulina lispro è equipotente all'insulina umana, ma il suo effetto è più rapido e di durata più breve.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di insulina lispro indica che il composto viene rapidamente assorbito e raggiunge i livelli massimi nel sangue da 30 a 70 minuti dopo l'iniezione sottocutanea. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti con insufficienza renale, l'insulina lispro mantiene un assorbimento più rapido rispetto all'insulina umana solubile. Nei pazienti con diabete di tipo 2, entro un'ampia variazione della funzionalità renale, le differenze cinetiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile furono sostanzialmente mantenute e dimostrarono di essere indipendenti dalla funzionalità renale. Nei pazienti con insufficienza epatica l'insulina lispro conserva un assorbimento ed una eliminazione più rapidi rispetto all'insulina umana solubile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei test *in vitro*, comprendenti il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e gli effetti sulle cellule in sviluppo, insulina lispro ha avuto un comportamento molto vicino a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano inoltre che la dissociazione di insulina lispro dai recettori insulinici è equivalente a quella dell'insulina umana. Studi sulla tossicologia acuta, a un mese e a dodici mesi non hanno dato risultati significativi in merito alla tossicità.

Negli studi condotti su animali, insulina lispro non ha causato alterazione della fertilità, embriotossicità o teratogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

m-cresolo (3,15 mg/ml)
Glicerolo
Sodio fosfato bibasico $7H_2O$
Zinco ossido
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH a 7,0-7,8.

6.2 Incompatibilità

I preparati di Humalog non devono essere miscelati con insuline di altri produttori o con preparati di insulina animale. Il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini integri
3 anni.

Dopo il primo uso
28 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Flaconcini integri
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Dopo il primo uso
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C) o a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

La soluzione è contenuta in flaconcini di vetro flint tipo I, sigillati con tappi in butile o alobutile e chiusi saldamente con ghiere di alluminio. Può essere usato dimeticone od emulsione di silicone per trattare il tappo del flaconcino.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

1 flaconcino di Humalog da 10 ml.
2 flaconcini di Humalog da 10 ml.
5 x 1 flaconcino di Humalog da 10 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione
Il flaconcino deve essere utilizzato insieme ad una apposita siringa (graduazione 100 U).

a) Istruzioni per la preparazione di una dose

Controllare Humalog soluzione. Il prodotto deve essere limpido e incolore. Non usare Humalog se appare torbido, addensato, leggermente colorato o se sono visibili particelle solide.

i) Humalog

1. Lavarsi le mani.

2. Se si usa un flaconcino nuovo, togliere la capsula di plastica di protezione, ma **non** togliere il tappo.

3. Se lo schema posologico richiede la somministrazione contemporanea di insulina basale ed Humalog, le due insuline possono essere miscelate nella siringa. Se si miscelano le insuline, attenersi alle istruzioni per la miscelazione riportate al punto (ii) e al paragrafo 6.2.

4. Aspirare nella siringa una quantità d'aria equivalente alla dose prescritta di Humalog. Passare un batuffolo di cotone imbevuto d'alcool sulla parte superiore del flaconcino. Inserire l'ago attraverso la parte superiore di gomma del flaconcino di Humalog e iniettare l'aria nel flaconcino.

5. Capovolgere il flaconcino e la siringa. Tenere saldamente il flaconcino e la siringa con una mano.

6. Essendosi assicurati che la punta dell'ago sia immersa, aspirare la dose corretta di Humalog nella siringa.

7. Prima di togliere l'ago dal flaconcino, controllare se sono presenti nella siringa delle bolle d'aria che riducono il contenuto di Humalog nella siringa stessa. In caso positivo, tenere la siringa verticale con la punta rivolta verso l'alto e picchiettarla lateralmente finchè le bolle d'aria non saliranno in superficie. Spingerle fuori con lo stantuffo ed aspirare la dose corretta.

8. Togliere l'ago dal flaconcino e poggiare la siringa in modo tale che l'ago non venga a contatto con alcuna superficie.

ii) Istruzioni per la miscelazione di Humalog con insuline umane ad azione prolungata (vedere paragrafo 6.2)

1. Humalog dovrà essere miscelato con insuline umane ad azione prolungata solo su consiglio del medico.

2. Aspirare nella siringa una quantità d'aria equivalente a quella dell'insulina ad azione prolungata da prelevare. Inserire l'ago nel flaconcino dell'insulina ad azione prolungata e iniettarvi l'aria. Togliere l'ago.

3. A questo punto, iniettare aria nel flaconcino di Humalog nello stesso modo, ma **non** togliere l'ago.

4. Capovolgere il flaconcino e la siringa.

5. Essendosi assicurati che la punta dell'ago sia immersa, aspirare la dose corretta di Humalog nella siringa.

6. Prima di togliere l'ago dal flaconcino, controllare se sono presenti nella siringa delle bolle d'aria che riducono il contenuto di Humalog nella siringa stessa. In caso positivo, tenere la siringa verticale con la punta rivolta verso l'alto e picchiettarla lateralmente finchè le bolle d'aria non saliranno in superficie. Spingerle fuori con lo stantuffo e aspirare la dose prevista.

7. Togliere l'ago dal flaconcino di Humalog e inserirlo nel flaconcino dell'insulina ad azione prolungata. Capovolgere il flaconcino e la siringa. Tenere il flaconcino e la siringa saldamente con una mano e agitare leggermente. Essendosi assicurati che la punta dell'ago sia nell'insulina, prelevare la dose di insulina ad azione prolungata.

8. Togliere l'ago e poggiare la siringa in modo tale che l'ago non venga a contatto con alcuna superficie.

b) Istruzioni per l'iniezione di una dose

1. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.

2. Disinfettare la cute seguendo le istruzioni ricevute.

3. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire l'ago ed iniettare seguendo le istruzioni ricevute.

4. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non strofinare l'area.

5. Gettare via la siringa e l'ago in un luogo sicuro.

6. La sede di iniezione deve essere ruotata in modo tale che la stessa sede non venga usata con una frequenza maggiore di una volta al mese circa.

c) Miscelazione di insuline

Non miscelare l'insulina contenuta nei flaconcini con l'insulina contenuta nelle cartucce. Vedere paragrafo 6.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/002	1 flaconcino di Humalog da 10 ml
EU/1/96/007/020	2 flaconcini di Humalog da 10 ml
EU/1/96/007/021	5 x 1 flaconcino di Humalog da 10 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Aprile 1996
Data dell'ultimo rinnovo: 30 Aprile 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog 100 U/ml, soluzione iniettabile in cartuccia

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Humalog è una soluzione acquosa sterile, limpida ed incolore.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Un ml contiene 100 U (equivalenti a 3,5 mg) di insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. coli*). Ogni confezione contiene 3 ml equivalenti a 300 U di insulina lispro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di adulti e bambini con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio. Humalog è indicato inoltre nella stabilizzazione iniziale del diabete mellito.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio deve essere determinato dal medico secondo le necessità del paziente.

Humalog può essere somministrato subito prima dei pasti. Se necessario, Humalog può essere somministrato anche subito dopo i pasti. Humalog deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea o mediante infusione sottocutanea continua tramite pompa (vedere paragrafo 4.2) e, sebbene non sia raccomandato, può essere somministrato anche per iniezione intramuscolare. Se necessario Humalog può essere somministrato anche per via endovenosa, ad esempio per il controllo dei livelli di glicemia in corso di chetoacidosi, malattie acute, durante periodi intra o postoperatori.

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog per via sottocutanea è necessario assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno. Dopo l'iniezione, la sede cutanea non deve essere massaggiata. I pazienti devono essere istruiti ad usare le tecniche d'iniezione appropriate.

Humalog somministrato per via sottocutanea agisce più rapidamente e la durata d'azione è minore (2-5 ore) rispetto all'insulina regolare. Questa rapida comparsa dell'attività fa sì che l'iniezione di Humalog (o, nel caso di somministrazione mediante infusione sottocutanea continua, il bolo di Humalog) possa essere somministrato molto vicino ai pasti. La durata di azione di qualsiasi insulina può variare notevolmente in diversi individui o, nello stesso individuo, in diverse occasioni. Indipendentemente dalla sede d'iniezione permane una comparsa di attività più veloce rispetto all'insulina umana

solubile. Come con tutti i preparati insulinici, la durata d'azione di Humalog dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

Humalog può essere usato in associazione ad un'insulina ad azione prolungata o a sulfoniluree orali, secondo il parere del medico.

Impiego di Humalog in pompe di infusione per insulina

Solo alcune pompe per l'infusione di insulina con marchio CE possono essere usate per somministrare insulina lispro. Prima di somministrare l'insulina lispro devono essere lette attentamente le istruzioni fornite dal produttore per stabilire l'adeguatezza o meno per quella particolare pompa. Leggere e seguire le istruzioni che accompagnano la pompa per infusione. Usare il serbatoio e il catetere appropriati per la pompa. Il set per l'infusione (tubo e cannula) deve essere cambiato seguendo le istruzioni allegate al set di infusione. Nell'eventualità di un episodio di ipoglicemia, l'infusione deve essere interrotta fino a che l'episodio non sia risolto. Se si verificano ripetuti o gravi episodi di riduzione dei livelli di glicemia, informarne il medico e considerare la necessità di ridurre o interrompere l'infusione di insulina. Un malfunzionamento della pompa od un'ostruzione del set di infusione può dare luogo ad un rapido rialzo dei livelli di glicemia. Se si sospetta un'interruzione nel flusso di insulina, seguire le istruzioni riportate nella documentazione che accompagna il prodotto e, se si ritiene opportuno, riferirlo al medico. Quando viene impiegato con una pompa per infusione di insulina, Humalog non deve essere miscelato con nessun'altra insulina.

Somministrazione endovenosa di insulina

L'iniezione endovenosa di insulina lispro deve essere effettuata seguendo la normale pratica clinica per le somministrazioni endovenose, per esempio mediante bolo endovoso o tramite un dispositivo per infusione. E' richiesto un frequente monitoraggio dei livelli di glicemia.
I dispositivi per infusione con concentrazioni di insulina lispro da 0,1 U/ml a 1,0 U/ml in soluzioni di sodio cloruro allo 0,9% o di destrosio al 5% sono stabili a temperatura ambiente per 48 ore. Si raccomanda di regolare il dispositivo prima di iniziare l'infusione al paziente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipoglicemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trasferimento di un paziente in terapia insulinica ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, isofano, lenta, ecc.), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto all'insulina di origine animale) possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio. Per le insuline ad azione rapida, qualsiasi paziente in trattamento anche con insulina basale deve ottimizzare il dosaggio di entrambe le insuline per ottenere un controllo del glucosio durante l'intera giornata, in particolare di notte e a digiuno.

Condizioni che possono determinare i sintomi premonitori dell'ipoglicemia differenti o meno evidenti comprendono la lunga durata del diabete, l'intensificazione della terapia insulinica, la neuropatia diabetica o l'uso di farmaci come i beta-bloccanti.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento da insulina di origine animale ad insulina umana, hanno riferito che i sintomi premonitori dell'evento erano meno evidenti o differenti da quelli riscontrati durante il trattamento con l'insulina precedentemente utilizzata. Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di conoscenza, coma o morte.

L'impiego di dosaggi inadeguati o la sospensione del trattamento, specie nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, può portare ad iperglicemia o a chetoacidosi diabetica, due condizioni potenzialmente letali.

Il fabbisogno di insulina può diminuire in presenza di insufficienza renale. Il fabbisogno di insulina può diminuire nei pazienti con insufficienza epatica a causa della ridotta gluconeogenesi e del diminuito catabolismo dell'insulina; comunque, nei pazienti con insufficienza epatica cronica, un aumento nella resistenza all'insulina può portare ad un incremento del fabbisogno insulinico.

Il fabbisogno di insulina può aumentare nel corso di malattie o disturbi emotivi.

Un aggiustamento del dosaggio dell'insulina può anche essere necessario se il paziente incrementa la sua attività fisica o cambia la sua dieta abituale. L'esercizio fisico effettuato immediatamente dopo l'assunzione di un pasto può aumentare il rischio di ipoglicemia. Una conseguenza della farmacodinamica degli analoghi dell'insulina ad azione rapida è che, se si verifica ipoglicemia, questa può avvenire più precocemente dopo l'iniezione rispetto all'insulina umana solubile.

Se vi viene abitualmente prescritto l'uso del prodotto in flaconcini da 40 U/ml, non prelevate insulina da una cartuccia da 100 U/ml usando lo stesso tipo di siringa che impiegate con il flaconcino da 40 U/ml.

Humalog deve essere usato nei bambini preferibilmente all'insulina solubile solo quando una rapida azione dell'insulina potrebbe essere di beneficio. Ad esempio, per quanto concerne i tempi di somministrazione rispetto ai pasti.

Uso di Humalog in associazione a pioglitazone
Quando il pioglitazone è stato usato in associazione ad insulina, sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Ciò deve essere tenuto presente nel caso in cui venga preso in considerazione il trattamento con l'associazione di pioglitazone e Humalog. Se viene usata questa associazione, i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento del peso corporeo ed edema. Se si verifica un qualsiasi peggioramento dei sintomi cardiaci, il pioglitazone deve essere interrotto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il fabbisogno di insulina può aumentare per la contemporanea somministrazione di prodotti medicinali con attività iperglicemizzante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo, i beta$_2$-agonisti (come ritodrina, salbutamolo, terbutalina).

Il fabbisogno di insulina può diminuire per la contemporanea somministrazione di prodotti medicinali con attività ipoglicemizzante come gli ipoglicemizzanti orali, i salicilati (come ad esempio l'acido acetilsalicilico), gli antibiotici sulfamidici, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, i beta-bloccanti, l'octreotide o l'alcool.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

I dati su un numero ampio di donne in gravidanza esposte al farmaco non mostrano alcun effetto avverso dell'insulina lispro sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle con diabete mellito insulino-dipendente.

Il fabbisogno di insulina generalmente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre. Le pazienti diabetiche devono informare il loro medico nel caso in cui si trovino in stato di gravidanza o la stiano pianificando. Una attenta verifica del controllo del glucosio, così come dello stato di salute generale, è un requisito essenziale nelle donne incinta che hanno il diabete.

Le pazienti diabetiche che stanno allattando possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina e/o della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (per esempio guidare un autoveicolo od utilizzare macchinari).

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando, e ciò è particolarmente importante in coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei segni premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In tali circostanze l'opportunità di porsi alla guida deve essere valutata.

4.8 Effetti indesiderati

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di conoscenza e, in casi estremi, a morte. Non è riportata nessuna frequenza specifica per l'ipoglicemia, poiché l'ipoglicemia è il risultato sia della dose di insulina che di altri fattori, come ad esempio il regime dietetico e l'attività fisica del paziente.

L'allergia locale nei pazienti è comune (da 1/100 a <1/10). Arrossamento, edema e prurito possono manifestarsi nella sede dell'iniezione di insulina. Queste manifestazioni scompaiono generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In certi casi, tali manifestazioni possono essere imputabili a fattori diversi dall'insulina come sostanze irritanti presenti nel prodotto usato per disinfettare la cute o ad una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione. L'allergia sistemica che è rara (da 1/10.000 a <1/1.000), ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea in tutto il corpo, dispnea, respiro superficiale, diminuzione della pressione sanguigna, tachicardia, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente.

La lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione non è comune (da 1/1.000 a <1/100).

Con la terapia insulinica sono stati riportati casi di edema, in particolare quando un precedente scarso controllo metabolico è stato migliorato da una intensificata terapia insulinica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poichè le concentrazioni sieriche del glucosio sono il risultato di interazioni complesse tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici. L'ipoglicemia può verificarsi come conseguenza di un eccesso dell'attività insulinica in relazione all'apporto alimentare e al dispendio energetico.

L'ipoglicemia può associarsi a stanchezza, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione fredda e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio, zucchero o prodotti zuccherati.

La correzione dell'ipoglicemia di grado moderato può essere ottenuta con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea di glucagone, seguita dall'assunzione di carboidrati per via orale non appena le condizioni del paziente lo consentano. I soggetti che non rispondono al glucagone devono ricevere una soluzione di glucosio per via endovenosa.

Se il paziente è in coma ipoglicemico, il glucagone deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Comunque, se il glucagone non è disponibile o se il paziente non risponde alla somministrazione di glucagone, devono essere somministrate soluzioni di glucosio per via endovenosa. Il paziente dovrà consumare un pasto non appena avrà ripreso conoscenza.

Poiché l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un'apparente guarigione clinica, può essere necessario mantenere sotto osservazione il paziente e fare assumere molti carboidrati.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analogo dell'insulina umana ad azione rapida. Codice ATC: A10AB04

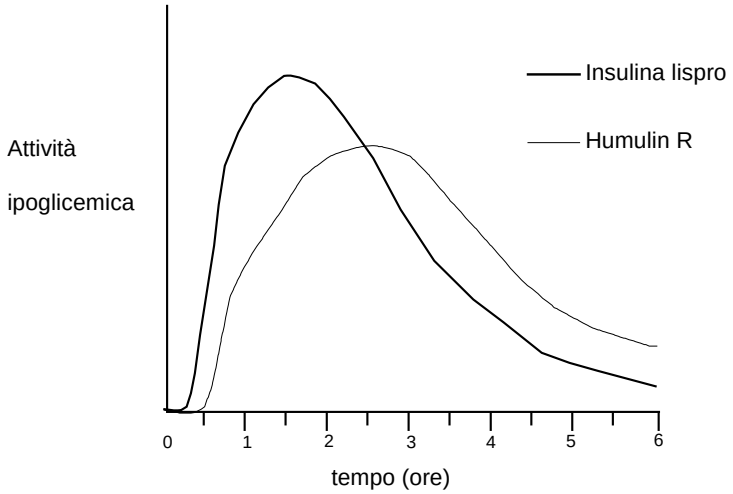
La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

Inoltre l'insulina esercita diverse attività anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e l'uptake degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi, il catabolismo proteico e l'output degli aminoacidi.

Insulina lispro ha un'azione rapida (inizio entro 15 minuti circa), e ciò permette la somministrazione più vicino ai pasti (entro 0-15 minuti) rispetto all'insulina regolare che deve essere somministrata 30-45 minuti prima del pasto. Insulina lispro agisce più rapidamente ed ha una durata d'azione più breve (2-5 ore) rispetto all'insulina regolare.

Studi clinici con l'insulina lispro in pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2 hanno dimostrato una iperglicemia postprandiale ridotta rispetto all'uso di insulina umana solubile.

Come accade con tutte le preparazioni di insulina, l'andamento temporale dell'azione di insulina lispro può variare da un individuo all'altro o, in tempi diversi, nello stesso individuo e dipende dalla dose, dalla sede di iniezione, dal flusso ematico, dalla temperatura corporea e dall'attività fisica. Il profilo tipico di attività (curva di utilizzazione del glucosio) successivo alla iniezione sottocutanea viene illustrato qui sotto.



Il grafico sopra riportato raffigura la quantità di glucosio, in relazione al tempo, necessaria perché in un soggetto la concentrazione del glucosio nel sangue intero sia mantenuta intorno ai valori della glicemia a digiuno, ed è inoltre una rappresentazione dell'effetto, nel tempo, di queste insuline sul metabolismo del glucosio.

Studi clinici sono stati effettuati in bambini (61 pazienti di età compresa tra 2 e 11 anni) e in bambini ed adolescenti (481 pazienti di età compresa tra 9 e 19 anni), confrontando l'insulina lispro con l'insulina umana solubile. Il profilo farmacodinamico dell'insulina lispro nei bambini è simile a quello osservato negli adulti.

Il trattamento con insulina lispro somministrata mediante pompe per infusione sottocutanea ha dimostrato di produrre livelli di emoglobina glicosilata più bassi rispetto all'insulina solubile. In uno studio crossover in doppio cieco, la riduzione dei livelli di emoglobina glicosilata dopo 12 settimane di trattamento è stata di 0,37 punti percentuali con insulina lispro rispetto a 0,03 punti percentuali con insulina solubile (p=0,004).

Studi clinici in pazienti con diabete di tipo 2, trattati con sulfoniluree alle massime dosi, hanno mostrato che l'aggiunta di insulina lispro riduce in modo significativo la HbA_{1c} rispetto all'uso di sulfonilurea da sola. La riduzione dell'HbA_{1c} dovrebbe essere attesa anche con altri prodotti insulinici, come l'insulina solubile o isofano.

Studi clinici con insulina lispro in pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2 hanno dimostrato un numero ridotto di episodi di ipoglicemia notturna rispetto all'uso di insulina umana solubile. In alcuni studi la riduzione dell'ipoglicemia notturna si è associata ad un aumento degli episodi di ipoglicemia durante il giorno.

La risposta glucodinamica all'insulina lispro non è influenzata da un'insufficiente funzionalità renale od epatica. Le differenze glucodinamiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile, valutate durante una procedura di clamp glicemico, risultarono mantenute entro un'ampia variazione della funzionalità renale.

E' stato dimostrato che in base alla molarità l'insulina lispro è equipotente all'insulina umana, ma il suo effetto è più rapido e di durata più breve.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di insulina lispro indica che il composto viene rapidamente assorbito e raggiunge i livelli massimi nel sangue da 30 a 70 minuti dopo l'iniezione sottocutanea. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti con insufficienza renale, l'insulina lispro mantiene un assorbimento più rapido rispetto all'insulina umana solubile. Nei pazienti con diabete di tipo 2, entro un'ampia variazione della funzionalità renale, le differenze cinetiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile furono sostanzialmente mantenute e dimostrarono di essere indipendenti dalla funzionalità renale. Nei pazienti con insufficienza epatica l'insulina lispro conserva un assorbimento ed una eliminazione più rapidi rispetto all'insulina umana solubile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei test *in vitro*, comprendenti il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e gli effetti sulle cellule in sviluppo, insulina lispro ha avuto un comportamento molto vicino a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano inoltre che la dissociazione di insulina lispro dai recettori insulinici è equivalente a quella dell'insulina umana. Studi sulla tossicologia acuta, a un mese e a dodici mesi non hanno dato risultati significativi in merito alla tossicità.

Negli studi condotti su animali, insulina lispro non ha causato alterazione della fertilità, embriotossicità o teratogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

m-cresolo (3,15 mg/ml)
Glicerolo
Sodio fosfato bibasico $7H_2O$
Zinco ossido
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH a 7,0-7,8.

6.2 Incompatibilità

I preparati di Humalog non devono essere miscelati con insuline di altri produttori o con preparati di insulina animale.

6.3 Periodo di validità

Cartucce non usate
3 anni.

Dopo l'introduzione della cartuccia nella penna
28 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Cartucce non usate
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

Dopo l'introduzione della cartuccia nella penna
Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non refrigerare. La penna e la cartuccia non devono essere conservate con l'ago inserito.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

La soluzione è contenuta in cartucce di vetro flint tipo I, sigillate con chiusure a disco in butile o alobutile e testine a stantuffo e chiuse saldamente con ghiere di alluminio. Può essere usato dimeticone od emulsione di silicone per trattare il pistoncino della cartuccia e/o il vetro della cartuccia.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5 cartucce di Humalog da 3 ml per penna da 3 ml.
2 x 5 cartucce di Humalog da 3 ml per penna da 3 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione
Le cartucce di Humalog devono essere utilizzate con una penna con marchio CE come raccomandato nelle informazioni fornite dal produttore del dispositivo.

a) Istruzioni per la preparazione di una dose

Controllare Humalog soluzione. Il prodotto deve essere limpido e incolore. Non usare Humalog se appare torbido, addensato, leggermente colorato o se sono visibili particelle solide.

Di seguito vengono riportate le indicazioni generali. Per il caricamento della cartuccia, l'inserimento dell'ago e la somministrazione dell'insulina, si consiglia di seguire le istruzioni del produttore del dispositivo a penna per iniezione.

b) Istruzioni per l'iniezione di una dose

1. Lavarsi le mani.
2. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.
3. Disinfettare la cute seguendo le istruzioni ricevute.
4. Togliere il cappuccio di protezione dell'ago.
5. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire quindi l'ago.
6. Premere lo stantuffo.
7. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non strofinare l'area.
8. Rimuovere l'ago utilizzando il relativo cappuccio di protezione e gettarlo via in un luogo sicuro.
9. La sede di iniezione deve essere ruotata in modo tale che la stessa sede non venga usata con una frequenza maggiore di una volta al mese circa.

c) Miscelazione di insuline

Non miscelare l'insulina contenuta nei flaconcini con l'insulina contenuta nelle cartucce. Vedere paragrafo 6.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/004	5 cartucce di Humalog da 3 ml per penna da 3 ml
EU/1/96/007/023	2 x 5 cartucce di Humalog da 3 ml per penna da 3 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Aprile 1996
Data dell'ultimo rinnovo: 30 Aprile 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Humalog Mix25 è una sospensione bianca sterile.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Un ml contiene 100 U (equivalenti a 3,5 mg) di insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. coli*). Ogni confezione contiene 10 ml equivalenti a 1000 U di insulina lispro.

Humalog Mix25 è costituito da un 25% di soluzione di insulina lispro e da un 75% di sospensione di insulina lispro protamina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Humalog Mix25 è indicato per il trattamento dei pazienti con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio deve essere determinato dal medico secondo le necessità del paziente.

Humalog Mix25 può essere somministrato subito prima dei pasti. Se necessario, Humalog Mix25 può essere somministrato anche subito dopo i pasti. Humalog Mix25 deve essere somministrato solo mediante iniezione sottocutanea. In nessun caso Humalog Mix25 deve essere somministrato per via endovenosa.

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog Mix25 per via sottocutanea è necessario assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno. Dopo l'iniezione, la sede cutanea non deve essere massaggiata. I pazienti devono essere istruiti ad usare le tecniche d'iniezione appropriate.

Dopo somministrazione sottocutanea di Humalog Mix25 si verifica un rapido inizio ed un picco precoce di attività di Humalog. Questo fa sì che Humalog Mix25 possa essere somministrato molto vicino ai pasti. La durata di azione della sospensione insulina lispro protamina (BASAL), costituente di Humalog Mix25, è simile a quella dell'insulina isofano.
La durata di azione di qualsiasi insulina può variare notevolmente in diversi individui o, nello stesso individuo, in diverse occasioni. Come con tutti i preparati insulinici, la durata d'azione di Humalog

Mix25 dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipoglicemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In nessun caso Humalog Mix25 deve essere somministrato per via endovenosa.

Il trasferimento di un paziente in terapia insulinica ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, isofano, lenta, ecc.), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto all'insulina di origine animale) possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio.

Condizioni che possono determinare i sintomi premonitori dell'ipoglicemia differenti o meno evidenti comprendono la lunga durata del diabete, l'intensificazione della terapia insulinica, la neuropatia diabetica o l'uso di farmaci come i beta-bloccanti.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento da insulina di origine animale ad insulina umana, hanno riferito che i sintomi premonitori dell'evento erano meno evidenti o differenti da quelli riscontrati durante il trattamento con l'insulina precedentemente utilizzata. Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di conoscenza, coma o morte.

L'impiego di dosaggi inadeguati o la sospensione del trattamento, specie nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, può portare ad iperglicemia o a chetoacidosi diabetica, due condizioni potenzialmente letali.

Il fabbisogno di insulina può diminuire in presenza di insufficienza renale. Il fabbisogno di insulina può diminuire nei pazienti con insufficienza epatica a causa della ridotta gluconeogenesi e del diminuito catabolismo dell'insulina; comunque, nei pazienti con insufficienza epatica cronica, un aumento nella resistenza all'insulina può portare ad un incremento del fabbisogno insulinico.

Il fabbisogno di insulina può aumentare nel corso di malattie o disturbi emotivi.

Un aggiustamento del dosaggio dell'insulina può anche essere necessario se il paziente incrementa la sua attività fisica o cambia la sua dieta abituale. L'esercizio fisico effettuato immediatamente dopo l'assunzione di un pasto può aumentare il rischio di ipoglicemia.

La somministrazione di insulina lispro ai bambini di età inferiore ai 12 anni deve essere presa in considerazione solo in caso sia atteso un beneficio superiore a quello derivante dall'impiego di insulina regolare.

<u>Uso di Humalog Mix25 in associazione a pioglitazone</u>
Quando il pioglitazone è stato usato in associazione ad insulina, sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Ciò deve essere tenuto presente nel caso in cui venga preso in considerazione il trattamento con l'associazione di pioglitazone e Humalog Mix25. Se viene usata questa associazione, i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento del peso corporeo ed edema. Se si verifica un qualsiasi peggioramento dei sintomi cardiaci, il pioglitazone deve essere interrotto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il fabbisogno di insulina può aumentare per effetto della contemporanea somministrazione di sostanze con attività iperglicemizzante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo ed i beta$_2$-agonisti (così come salbutamolo, terbutalina, ritodrina).

Il fabbisogno di insulina può diminuire per la contemporanea somministrazione di sostanze con attività ipoglicemizzante come, ad esempio, gli ipoglicemizzanti orali, i salicilati (come ad esempio l'acido acetilsalicilico), gli antibiotici sulfamidici, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, i beta-bloccanti, l'octreotide o l'alcool.

La miscelazione di Humalog Mix25 con altre insuline non è stata studiata.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog Mix25 (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

I dati su un numero ampio di donne in gravidanza esposte al farmaco non mostrano alcun effetto avverso dell'insulina lispro sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle con diabete mellito insulino-dipendente. Il fabbisogno di insulina generalmente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre. Le pazienti diabetiche devono informare il loro medico nel caso in cui si trovino in stato di gravidanza o la stiano pianificando. Una attenta verifica del controllo del glucosio, così come dello stato di salute generale, è un requisito essenziale nelle donne incinta che hanno il diabete.

Le pazienti diabetiche che stanno allattando possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina e/o della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (per esempio guidare un autoveicolo od utilizzare macchinari).

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando, e ciò è particolarmente importante in coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei segni premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In tali circostanze deve essere valutata l'opportunità di porsi alla guida.

4.8 Effetti indesiderati

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di conoscenza e, in casi estremi, a morte. Non è riportata nessuna frequenza specifica per l'ipoglicemia, poiché l'ipoglicemia è il risultato sia della dose di insulina che di altri fattori, come ad esempio il regime dietetico e l'attività fisica del paziente.

L'allergia locale nei pazienti è comune (da 1/100 a <1/10). Arrossamento, edema e prurito possono manifestarsi nella sede dell'iniezione di insulina. Queste manifestazioni scompaiono generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In certi casi, tali manifestazioni possono essere imputabili a fattori diversi dall'insulina come sostanze irritanti presenti nel prodotto usato per

disinfettare la cute o ad una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione. L'allergia sistemica che è rara (da 1/10.000 a <1/1.000), ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea in tutto il corpo, dispnea, respiro superficiale, diminuzione della pressione sanguigna, tachicardia, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente.

La lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione non è comune (da 1/1.000 a <1/100).

Con la terapia insulinica sono stati riportati casi di edema, in particolare quando un precedente scarso controllo metabolico è stato migliorato da una intensificata terapia insulinica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poichè le concentrazioni sieriche del glucosio sono il risultato di interazioni complesse tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici. L'ipoglicemia può verificarsi come risultato di un eccesso dell'attività insulinica in relazione all'apporto alimentare e al dispendio energetico.

L'ipoglicemia può associarsi a stanchezza, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione fredda e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio, zucchero o prodotti zuccherati.

La correzione dell'ipoglicemia di grado moderato può essere ottenuta con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea di glucagone, seguita dall'assunzione di carboidrati per via orale non appena le condizioni del paziente lo consentano. I soggetti che non rispondono al glucagone dovranno ricevere una soluzione di glucosio per via endovenosa.

Se il paziente è in coma ipoglicemico, il glucagone deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Comunque, se il glucagone non è disponibile o se il paziente non risponde alla somministrazione di glucagone, devono essere somministrate soluzioni di glucosio per via endovenosa. Il paziente dovrà consumare un pasto non appena avrà ripreso conoscenza.

Poiché l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un'apparente guarigione clinica, può essere necessario mantenere sotto osservazione il paziente e fare assumere molti carboidrati.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Codice ATC: A10AD04.
Humalog Mix25 è una sospensione premiscelata costituita da insulina lispro (analogo dell'insulina umana ad azione rapida) e da una sospensione di insulina lispro protamina (analogo dell'insulina umana ad azione intermedia).

La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

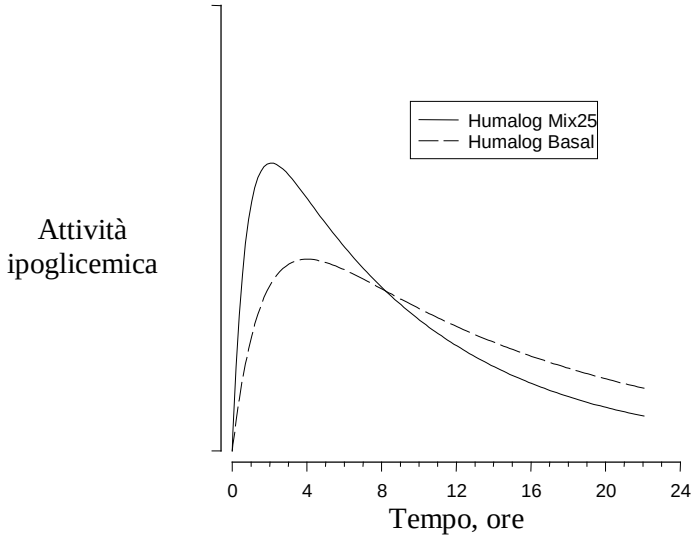
Inoltre, l'insulina esercita diverse attività anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e l'uptake

degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi, il catabolismo proteico e l'output degli aminoacidi.

Insulina lispro ha un'azione rapida (inizio entro 15 minuti circa), e ciò permette la somministrazione più vicino ai pasti (entro 0-15 minuti) rispetto all'insulina regolare che deve essere somministrata 30-45 minuti prima del pasto. Dopo somministrazione sottocutanea di Humalog Mix25 si verifica un rapido inizio ed un picco precoce di attività di insulina lispro. Dopo un periodo di circa 15 ore, Humalog BASAL ha un profilo di attività che è molto simile a quello dell'insulina isofano.

Studi clinici con Humalog Mix25 in pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2 hanno dimostrato una iperglicemia postprandiale ridotta rispetto all'uso di Humulin 30/70. In un solo studio clinico ci fu un lieve aumento (0,38 mmol/l) dei livelli di glucosio nel sangue di notte (alle ore 3).

I profili farmacodinamici di Humalog Mix25 e BASAL sono illustrati nella figura qui sotto.



Il grafico sopra riportato raffigura la quantità di glucosio, in relazione al tempo, necessaria perché in un soggetto la concentrazione del glucosio nel sangue intero sia mantenuta intorno ai valori della glicemia a digiuno, ed è inoltre una rappresentazione dell'effetto, nel tempo, di queste insuline sul metabolismo del glucosio.

La risposta glucodinamica all'insulina lispro non è influenzata da un'insufficiente funzionalità renale od epatica. Le differenze glucodinamiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile, valutate durante una procedura di clamp glicemico, risultarono mantenute entro un'ampia variazione della funzionalità renale.

E' stato dimostrato che in base alla molarità l'insulina lispro è equipotente all'insulina umana, ma il suo effetto è più rapido e di durata più breve.

In due studi clinici crossover in aperto della durata di 8 mesi, pazienti affetti da diabete di tipo 2, mai trattati con insulina o già in trattamento giornalmente con una o due iniezioni di insulina, sono stati sottoposti per 4 mesi a trattamento con Humalog Mix25 (due volte al giorno associato a metformina) e insulina glargine (una volta al giorno associata a metformina) in una sequenza randomizzata. La tabella sottostante riporta le informazioni in dettaglio.

	Pazienti non pretrattati con insulina n = 78	**Pazienti pretrattati con insulina** n = 97
Dose totale media giornaliera di insulina all'endpoint	0,63 U/kg	0,42 U/kg
Riduzione dell'emoglobina A1c[1]	1,30% (valore basale medio = 8,7%)	1,00% (valore basale medio = 8,5%)
Riduzione della media delle glicemie combinate a due ore dal pasto della mattina e della sera	3,46 mM	2,48 mM
Riduzione della glicemia media a digiuno[1]	0,55 mM	0,65 mM
Incidenza dell'ipoglicemia all'endpoint	25%	25%
Incremento del peso corporeo[2]	2,33 kg	0,96 kg

[1] dall'inizio al termine del trattamento con Humalog Mix25
[2] in pazienti che sono stati randomizzati a ricevere Humalog Mix25 durante il primo periodo di crossover

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di insulina lispro indica che il composto viene rapidamente assorbito e raggiunge i livelli massimi nel sangue da 30 a 70 minuti dopo l'iniezione sottocutanea. I profili farmacocinetici della sospensione insulina lispro protamina sono consistenti con quelli di un'insulina ad azione intermedia come la I. I profili farmacocinetici di Humalog Mix25 sono rappresentativi delle singole proprietà farmacocinetiche dei due componenti. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti con insufficienza renale, l'insulina lispro mantiene un assorbimento più rapido rispetto all'insulina umana solubile. Nei pazienti con diabete di tipo 2, entro un'ampia variazione della funzionalità renale, le differenze cinetiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile furono sostanzialmente mantenute e dimostrarono di essere indipendenti dalla funzionalità renale. Nei pazienti con insufficienza epatica l'insulina lispro conserva un assorbimento ed una eliminazione più rapidi rispetto all'insulina umana solubile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei test *in vitro*, comprendenti il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e gli effetti sulle cellule in sviluppo, insulina lispro ha avuto un comportamento molto vicino a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano inoltre che la dissociazione di insulina lispro dai recettori insulinici è equivalente a quella dell'insulina umana. Studi sulla tossicologia acuta, a un mese e a dodici mesi non hanno dato risultati significativi in merito alla tossicità.

Negli studi condotti su animali, insulina lispro non ha causato alterazione della fertilità, embriotossicità o teratogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Protamina solfato
m-cresolo (1,76 mg/ml)
Fenolo (0,80 mg/ml)
Glicerolo
Sodio fosfato bibasico $7H_2O$

Zinco ossido
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH a 7,0-7,8.

6.2 Incompatibilità

La miscelazione di Humalog Mix25 con le altre insuline non è stata studiata. In assenza di studi di incompatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini integri
3 anni.

Dopo il primo uso
28 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Flaconcini integri
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Dopo il primo uso
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C) o a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

La sospensione è contenuta in flaconcini di vetro flint tipo I, sigillati con tappi in alobutile e chiusi saldamente con ghiere di alluminio. Dimeticone od emulsione di silicone possono essere stati impiegati per trattare il tappo del flaconcino.

1 flaconcino di Humalog Mix25 da 10 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione
Il flaconcino deve essere utilizzato insieme ad una apposita siringa (graduazione 100 U).

a) Istruzioni per la preparazione di una dose

Prima dell'uso, i flaconcini contenenti Humalog Mix25 devono essere ruotati tra i palmi delle mani per riportare l'insulina in sospensione fino a che essa appare uniformemente torbida o lattescente. Non agitare con forza, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può compromettere la corretta misurazione della dose. I flaconcini devono essere esaminati frequentemente e non devono essere utilizzati se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti del flaconcino, che conferiscono ad esso un aspetto ghiacciato.

Humalog Mix25

1. Lavarsi le mani.

2. Se si usa un flaconcino nuovo, togliere la capsula di plastica di protezione, ma **non** togliere il tappo.

3. Aspirare nella siringa una quantità d'aria equivalente alla dose prescritta di Humalog Mix25. Passare un batuffolo di cotone imbevuto d'alcool sulla parte superiore del flaconcino. Inserire l'ago attraverso la parte superiore di gomma del flaconcino di Humalog Mix25 e iniettare l'aria nel flaconcino.

4. Capovolgere il flaconcino e la siringa. Tenere saldamente il flaconcino e la siringa con una mano.

5. Essendosi assicurati che la punta dell'ago sia immersa, aspirare la dose corretta di Humalog Mix25 nella siringa.

6. Prima di togliere l'ago dal flaconcino, controllare se sono presenti nella siringa delle bolle d'aria che riducono il contenuto di Humalog Mix25 nella siringa stessa. In caso positivo, tenere la siringa verticale con la punta rivolta verso l'alto e picchiettarla lateralmente finchè le bolle d'aria non saliranno in superficie. Spingerle fuori con lo stantuffo ed aspirare la dose corretta.

7. Togliere l'ago dal flaconcino e poggiare la siringa in modo tale che l'ago non venga a contatto con alcuna superficie.

b) Istruzioni per l'iniezione di una dose

1. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.

2. Disinfettare la cute seguendo le istruzioni ricevute.

3. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire l'ago ed iniettare seguendo le istruzioni ricevute.

4. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non strofinare l'area.

5. Gettare via la siringa e l'ago in un luogo sicuro.

6. La sede di iniezione deve essere ruotata in modo tale che la stessa sede non venga usata con una frequenza maggiore di una volta al mese circa.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Aprile 1996
Data dell'ultimo rinnovo: 30 Aprile 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Humalog Mix25 è una sospensione bianca, sterile.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Un ml contiene 100 U (equivalenti a 3,5 mg) di insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. coli*). Ogni confezione contiene 3 ml equivalenti a 300 U di insulina lispro.

Humalog Mix25 è costituito da un 25% di soluzione di insulina lispro e da un 75% di sospensione di insulina lispro protamina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Humalog Mix25 è indicato per il trattamento dei pazienti con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio deve essere determinato dal medico secondo le necessità del paziente.

Humalog Mix25 può essere somministrato subito prima dei pasti. Se necessario, Humalog Mix25 può essere somministrato anche subito dopo i pasti. Humalog Mix25 deve essere somministrato solo mediante iniezione sottocutanea. In nessun caso Humalog Mix25 deve essere somministrato per via endovenosa.

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog Mix25 per via sottocutanea è necessario assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno. Dopo l'iniezione, la sede cutanea non deve essere massaggiata. I pazienti devono essere istruiti ad usare le tecniche d'iniezione appropriate.

Dopo somministrazione sottocutanea di Humalog Mix25 si verifica un rapido inizio ed un picco precoce di attività di Humalog. Questo fa si che Humalog Mix25 possa essere somministrato molto vicino ai pasti. La durata di azione della sospensione insulina lispro protamina (BASAL), costituente di Humalog Mix25, è simile a quella dell'insulina isofano.
La durata di azione di qualsiasi insulina può variare notevolmente in diversi individui o, nello stesso individuo, in diverse occasioni. Come con tutti i preparati insulinici, la durata d'azione di Humalog

Mix25 dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipoglicemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In nessun caso Humalog Mix25 deve essere somministrato per via endovenosa.

Il trasferimento di un paziente in terapia insulinica ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, isofano, lenta, ecc.), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto all'insulina di origine animale) possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio.

Condizioni che possono determinare i sintomi premonitori dell'ipoglicemia differenti o meno evidenti comprendono la lunga durata del diabete, l'intensificazione della terapia insulinica, la neuropatia diabetica o l'uso di farmaci come i beta-bloccanti.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento da insulina di origine animale ad insulina umana, hanno riferito che i sintomi premonitori dell'evento erano meno evidenti o differenti da quelli riscontrati durante il trattamento con l'insulina precedentemente utilizzata. Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di conoscenza, coma o morte.

L'impiego di dosaggi inadeguati o la sospensione del trattamento, specie nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, può portare ad iperglicemia o a chetoacidosi diabetica, due condizioni potenzialmente letali.

Il fabbisogno di insulina può diminuire in presenza di insufficienza renale. Il fabbisogno di insulina può diminuire nei pazienti con insufficienza epatica a causa della ridotta gluconeogenesi e del diminuito catabolismo dell'insulina; comunque, nei pazienti con insufficienza epatica cronica, un aumento nella resistenza all'insulina può portare ad un incremento del fabbisogno insulinico.

Il fabbisogno di insulina può aumentare nel corso di malattie o disturbi emotivi.

Un aggiustamento del dosaggio dell'insulina può anche essere necessario se il paziente incrementa la sua attività fisica o cambia la sua dieta abituale. L'esercizio fisico effettuato immediatamente dopo l'assunzione di un pasto può aumentare il rischio di ipoglicemia.

La somministrazione di insulina lispro ai bambini di età inferiore ai 12 anni deve essere presa in considerazione solo in caso sia atteso un beneficio superiore a quello derivante dall'impiego di insulina regolare.

<u>Uso di Humalog Mix25 in associazione a pioglitazone</u>
Quando il pioglitazone è stato usato in associazione ad insulina, sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Ciò deve essere tenuto presente nel caso in cui venga preso in considerazione il trattamento con l'associazione di pioglitazone e Humalog Mix25. Se viene usata questa associazione, i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento del peso corporeo ed edema. Se si verifica un qualsiasi peggioramento dei sintomi cardiaci, il pioglitazone deve essere interrotto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il fabbisogno di insulina può aumentare per effetto della contemporanea somministrazione di sostanze con attività iperglicemizzante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo ed i beta$_2$-agonisti (così come salbutamolo, terbutalina, ritodrina).

Il fabbisogno di insulina può diminuire per la contemporanea somministrazione di sostanze con attività ipoglicemizzante come, ad esempio, gli ipoglicemizzanti orali, i salicilati (ad esempio l'acido acetilsalicilico), gli antibiotici sulfamidici, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, i beta-bloccanti, l'octreotide o l'alcool.

La miscelazione di Humalog Mix25 con altre insuline non è stata studiata.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog Mix25 (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

I dati su un numero ampio di donne in gravidanza esposte al farmaco non mostrano alcun effetto avverso dell'insulina lispro sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle con diabete mellito insulino-dipendente. Il fabbisogno di insulina generalmente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre. Le pazienti diabetiche devono informare il loro medico nel caso in cui si trovino in stato di gravidanza o la stiano pianificando. Una attenta verifica del controllo del glucosio, così come dello stato di salute generale, è un requisito essenziale nelle donne incinta che hanno il diabete.

Le pazienti diabetiche che stanno allattando possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina e/o della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (per esempio guidare un autoveicolo od utilizzare macchinari).

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando, e ciò è particolarmente importante in coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei segni premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In tali circostanze deve essere valutata l'opportunità di porsi alla guida.

4.8 Effetti indesiderati

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di conoscenza e, in casi estremi, a morte. Non è riportata nessuna frequenza specifica per l'ipoglicemia, poiché l'ipoglicemia è il risultato sia della dose di insulina che di altri fattori, come ad esempio il regime dietetico e l'attività fisica del paziente.

L'allergia locale nei pazienti è comune (da 1/100 a <1/10). Arrossamento, edema e prurito possono manifestarsi nella sede dell'iniezione di insulina. Queste manifestazioni scompaiono generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In certi casi, tali manifestazioni possono essere imputabili a fattori diversi dall'insulina come sostanze irritanti presenti nel prodotto usato per

disinfettare la cute o ad una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione. L'allergia sistemica che è rara (da 1/10.000 a <1/1.000), ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea in tutto il corpo, dispnea, respiro superficiale, diminuzione della pressione sanguigna, tachicardia, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente.

La lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione non è comune (da 1/1.000 a <1/100).

Con la terapia insulinica sono stati riportati casi di edema, in particolare quando un precedente scarso controllo metabolico è stato migliorato da una intensificata terapia insulinica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poichè le concentrazioni sieriche del glucosio sono il risultato di interazioni complesse tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici. L'ipoglicemia può verificarsi come risultato di un eccesso dell'attività insulinica in relazione all'apporto alimentare e al dispendio energetico.

L'ipoglicemia può associarsi a stanchezza, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione fredda e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio, zucchero o prodotti zuccherati.

La correzione dell'ipoglicemia di grado moderato può essere ottenuta con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea di glucagone, seguita dall'assunzione di carboidrati per via orale non appena le condizioni del paziente lo consentano. I soggetti che non rispondono al glucagone devono ricevere una soluzione di glucosio per via endovenosa.

Se il paziente è in coma ipoglicemico, il glucagone deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Comunque, se il glucagone non è disponibile o se il paziente non risponde alla somministrazione di glucagone, devono essere somministrate soluzioni di glucosio per via endovenosa. Il paziente dovrà consumare un pasto non appena avrà ripreso conoscenza.

Poiché l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un'apparente guarigione clinica, può essere necessario mantenere sotto osservazione il paziente e fare assumere molti carboidrati.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Codice ATC: A10AD04.
Humalog Mix25 è una sospensione premiscelata costituita da insulina lispro (analogo dell'insulina umana ad azione rapida) e da una sospensione di insulina lispro protamina (analogo dell'insulina umana ad azione intermedia).

La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

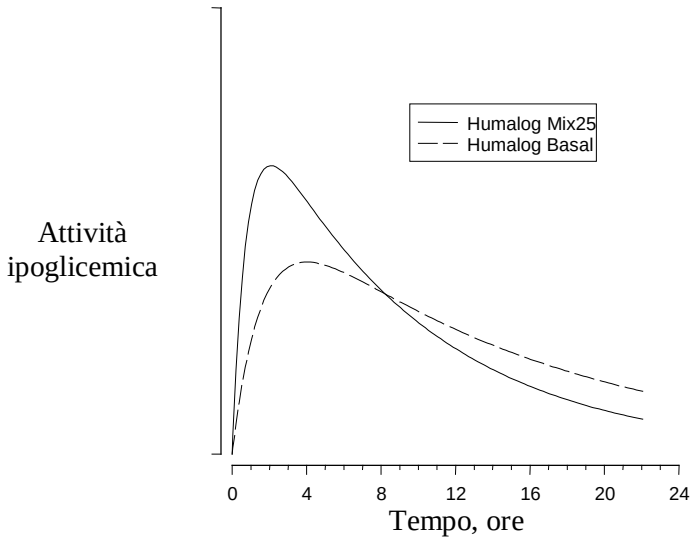
Inoltre, l'insulina esercita diverse attività anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e l'uptake

degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi, il catabolismo proteico e l'output degli aminoacidi.

Insulina lispro ha un'azione rapida (inizio entro 15 minuti circa), e ciò permette la somministrazione più vicino ai pasti (entro 0-15 minuti) rispetto all'insulina regolare che deve essere somministrata 30-45 minuti prima del pasto. Dopo somministrazione sottocutanea di Humalog Mix25 si verifica un rapido inizio ed un picco precoce di attività di insulina lispro. Dopo un periodo di circa 15 ore dalla sua somministrazione, Humalog BASAL ha un profilo di attività che è molto simile a quello dell'insulina isofano.

Studi clinici con Humalog Mix25 in pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2 hanno dimostrato una iperglicemia postprandiale ridotta rispetto all'uso di Humulin 30/70. In un solo studio clinico ci fu un lieve aumento (0,38 mmol/l) dei livelli di glucosio nel sangue di notte (alle ore 3).

I profili farmacodinamici di Humalog Mix25 e BASAL sono illustrati nella figura qui sotto.



Il grafico sopra riportato raffigura la quantità di glucosio, in relazione al tempo, necessaria perché in un soggetto la concentrazione del glucosio nel sangue intero sia mantenuta intorno ai valori della glicemia a digiuno, ed è inoltre una rappresentazione dell'effetto, nel tempo, di queste insuline sul metabolismo del glucosio.

La risposta glucodinamica all'insulina lispro non è influenzata da un'insufficiente funzionalità renale od epatica. Le differenze glucodinamiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile, valutate durante una procedura di clamp glicemico, risultarono mantenute entro un'ampia variazione della funzionalità renale.

E' stato dimostrato che in base alla molarità l'insulina lispro è equipotente all'insulina umana, ma il suo effetto è più rapido e di durata più breve.

In due studi clinici crossover in aperto della durata di 8 mesi, pazienti affetti da diabete di tipo 2, mai trattati con insulina o già in trattamento giornalmente con una o due iniezioni di insulina, sono stati sottoposti per 4 mesi a trattamento con Humalog Mix25 (due volte al giorno associato a metformina) e insulina glargine (una volta al giorno associata a metformina) in una sequenza randomizzata. La tabella sottostante riporta le informazioni in dettaglio.

	Pazienti non pretrattati con insulina n = 78	**Pazienti pretrattati con insulina** n = 97
Dose totale media giornaliera di insulina all'endpoint	0,63 U/kg	0,42 U/kg
Riduzione dell'emoglobina A1c[1]	1,30% (valore basale medio = 8,7%)	1,00% (valore basale medio = 8,5%)
Riduzione della media delle glicemie combinate a due ore dal pasto della mattina e della sera	3,46 mM	2,48 mM
Riduzione della glicemia media a digiuno[1]	0,55 mM	0,65 mM
Incidenza dell'ipoglicemia all'endpoint	25%	25%
Incremento del peso corporeo[2]	2,33 kg	0,96 kg

[1] dall'inizio al termine del trattamento con Humalog Mix25
[2] in pazienti che sono stati randomizzati a ricevere Humalog Mix25 durante il primo periodo di crossover

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di insulina lispro indica che il composto viene rapidamente assorbito e raggiunge i livelli massimi nel sangue da 30 a 70 minuti dopo l'iniezione sottocutanea. I profili farmacocinetici della sospensione insulina lispro protamina sono consistenti con quelli di un'insulina ad azione intermedia come la I. I profili farmacocinetici di Humalog Mix25 sono rappresentativi delle singole proprietà farmacocinetiche dei due componenti. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti con insufficienza renale, l'insulina lispro mantiene un assorbimento più rapido rispetto all'insulina umana solubile. Nei pazienti con diabete di tipo 2, entro un'ampia variazione della funzionalità renale, le differenze cinetiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile furono sostanzialmente mantenute e dimostrarono di essere indipendenti dalla funzionalità renale. Nei pazienti con insufficienza epatica l'insulina lispro conserva un assorbimento ed una eliminazione più rapidi rispetto all'insulina umana solubile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei test *in vitro*, comprendenti il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e gli effetti sulle cellule in sviluppo, insulina lispro ha avuto un comportamento molto vicino a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano inoltre che la dissociazione di insulina lispro dai recettori insulinici è equivalente a quella dell'insulina umana. Studi sulla tossicologia acuta, a un mese e a dodici mesi non hanno dato risultati significativi in merito alla tossicità.

Negli studi condotti su animali, insulina lispro non ha causato alterazione della fertilità, embriotossicità o teratogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Protamina solfato
m-cresolo (1,76 mg/ml)
Fenolo (0,80 mg/ml)
Glicerolo
Sodio fosfato bibasico $7H_2O$

Zinco ossido
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH a 7,0-7,8.

6.2 Incompatibilità

La miscelazione di Humalog Mix25 con le altre insuline non è stata studiata. In assenza di studi di incompatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

Cartucce non usate
3 anni.

Dopo l'introduzione della cartuccia nella penna
28 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Cartucce non usate
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

Dopo l'introduzione della cartuccia nella penna
Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non refrigerare. La penna e la cartuccia non devono essere conservate con l'ago inserito.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

La sospensione è contenuta in cartucce di vetro flint tipo I, sigillate con chiusure a disco in alobutile e testine a stantuffo e chiuse saldamente con ghiere di alluminio. Dimeticone od emulsione di silicone possono essere stati impiegati per trattare il pistoncino della cartuccia e/o il vetro della cartuccia.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5 cartucce di Humalog Mix25 da 3 ml per penna da 3 ml.
2 x 5 cartucce di Humalog Mix25 da 3 ml per penna da 3 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione
Le cartucce di Humalog Mix25 devono essere utilizzate con una penna con marchio CE come raccomandato nelle informazioni fornite dal produttore del dispositivo.

a) Istruzioni per la preparazione di una dose

Immediatamente prima dell'uso, le cartucce contenenti Humalog Mix25 devono essere ruotate 10 volte tra i palmi delle mani e capovolte di 180° per 10 volte per riportare l'insulina in sospensione fino a che essa appare uniformemente torbida o lattescente. Se ciò non accade, ripetere il suddetto procedimento fino a che i componenti risultino essere miscelati. Le cartucce sono provviste di una piccola biglia di vetro che agevola il mescolamento. Non agitare con forza, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può compromettere la corretta misurazione della dose.

Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato.

Le cartucce contenenti Humalog Mix25 non sono state progettate per consentire una miscelazione con altre insuline al loro interno, né per essere riempite dopo l'uso.

Di seguito vengono riportate le indicazioni generali. Per il caricamento della cartuccia, l'inserimento dell'ago e la somministrazione dell'insulina, si consiglia di seguire le istruzioni del produttore del dispositivo a penna per iniezione.

b) Istruzioni per l'iniezione di una dose

1. Lavarsi le mani.

2. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.

3. Disinfettare la cute seguendo le istruzioni ricevute.

4. Togliere il cappuccio di protezione dell'ago.

5. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire quindi l'ago.

6. Premere lo stantuffo.

7. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non strofinare l'area.

8. Rimuovere l'ago utilizzando il relativo cappuccio di protezione e gettarlo via in un luogo sicuro.

9. La sede di iniezione deve essere ruotata in modo tale che la stessa sede non venga usata con una frequenza maggiore di una volta al mese circa.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/008	5 cartucce di Humalog Mix25 da 3 ml per penna da 3 ml
EU/1/96/007/024	2 x 5 cartucce di Humalog Mix25 da 3 ml per penna da 3 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Aprile 1996
Data dell'ultimo rinnovo: 30 Aprile 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Humalog Mix50 è una sospensione bianca sterile.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Un ml contiene 100 U (equivalenti a 3,5 mg) di insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. coli*). Ogni confezione contiene 10 ml equivalenti a 1000 U di insulina lispro.

Humalog Mix50 è costituito da un 50% di soluzione di insulina lispro e da un 50% di sospensione di insulina lispro protamina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Humalog Mix50 è indicato per il trattamento dei pazienti con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio deve essere determinato dal medico secondo le necessità del paziente.

Humalog Mix50 può essere somministrato subito prima dei pasti. Se necessario, Humalog Mix50 può essere somministrato anche subito dopo i pasti. Humalog Mix50 deve essere somministrato solo mediante iniezione sottocutanea. In nessun caso Humalog Mix50 deve essere somministrato per via endovenosa.

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog Mix50 per via sottocutanea è necessario assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno. Dopo l'iniezione, la sede cutanea non deve essere massaggiata. I pazienti devono essere istruiti ad usare le tecniche d'iniezione appropriate.

Dopo somministrazione sottocutanea di Humalog Mix50 si verifica un rapido inizio ed un picco precoce di attività di Humalog. Questo fa sì che Humalog Mix50 possa essere somministrato molto vicino ai pasti. La durata di azione della sospensione insulina lispro protamina (BASAL), costituente di Humalog Mix50, è simile a quella dell'insulina isofano.
La durata di azione di qualsiasi insulina può variare notevolmente in diversi individui o, nello stesso individuo, in diverse occasioni. Come con tutti i preparati insulinici, la durata d'azione di Humalog

Mix50 dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipoglicemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In nessun caso Humalog Mix50 deve essere somministrato per via endovenosa.

Il trasferimento di un paziente in terapia insulinica ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, isofano, lenta, ecc.), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto all'insulina di origine animale) possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio.

Condizioni che possono determinare i sintomi premonitori dell'ipoglicemia differenti o meno evidenti comprendono la lunga durata del diabete, l'intensificazione della terapia insulinica, la neuropatia diabetica o l'uso di farmaci come i beta-bloccanti.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento da insulina di origine animale ad insulina umana, hanno riferito che i sintomi premonitori dell'evento erano meno evidenti o differenti da quelli riscontrati durante il trattamento con l'insulina precedentemente utilizzata. Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di conoscenza, coma o morte.

L'impiego di dosaggi inadeguati o la sospensione del trattamento, specie nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, può portare ad iperglicemia o a chetoacidosi diabetica, due condizioni potenzialmente letali.

Il fabbisogno di insulina può diminuire in presenza di insufficienza renale. Il fabbisogno di insulina può diminuire nei pazienti con insufficienza epatica a causa della ridotta gluconeogenesi e del diminuito catabolismo dell'insulina; comunque, nei pazienti con insufficienza epatica cronica, un aumento nella resistenza all'insulina può portare ad un incremento del fabbisogno insulinico.

Il fabbisogno di insulina può aumentare nel corso di malattie o disturbi emotivi.

Un aggiustamento del dosaggio dell'insulina può anche essere necessario se il paziente incrementa la sua attività fisica o cambia la sua dieta abituale. L'esercizio fisico effettuato immediatamente dopo l'assunzione di un pasto può aumentare il rischio di ipoglicemia.

La somministrazione di insulina lispro ai bambini di età inferiore ai 12 anni deve essere presa in considerazione solo in caso sia atteso un beneficio superiore a quello derivante dall'impiego di insulina regolare.

<u>Uso di Humalog Mix50 in associazione a pioglitazone</u>
Quando il pioglitazone è stato usato in associazione ad insulina, sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Ciò deve essere tenuto presente nel caso in cui venga preso in considerazione il trattamento con l'associazione di pioglitazone e Humalog Mix50. Se viene usata questa associazione, i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento del peso corporeo ed edema. Se si verifica un qualsiasi peggioramento dei sintomi cardiaci, il pioglitazone deve essere interrotto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il fabbisogno di insulina può aumentare per effetto della contemporanea somministrazione di sostanze con attività iperglicemizzante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo ed i beta$_2$-agonisti (così come salbutamolo, terbutalina, ritodrina).

Il fabbisogno di insulina può diminuire per la contemporanea somministrazione di sostanze con attività ipoglicemizzante come, ad esempio, gli ipoglicemizzanti orali, i salicilati (come ad esempio l'acido acetilsalicilico), gli antibiotici sulfamidici, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, i beta-bloccanti, l'octreotide o l'alcool.

La miscelazione di Humalog Mix50 con altre insuline non è stata studiata.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog Mix50 (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

I dati su un numero ampio di donne in gravidanza esposte al farmaco non mostrano alcun effetto avverso dell'insulina lispro sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle con diabete mellito insulino-dipendente. Il fabbisogno di insulina generalmente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre. Le pazienti diabetiche devono informare il loro medico nel caso in cui si trovino in stato di gravidanza o la stiano pianificando. Una attenta verifica del controllo del glucosio, così come dello stato di salute generale, è un requisito essenziale nelle donne incinta che hanno il diabete.

Le pazienti diabetiche che stanno allattando possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina e/o della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (per esempio guidare un autoveicolo od utilizzare macchinari).

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando, e ciò è particolarmente importante in coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei segni premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In tali circostanze deve essere valutata l'opportunità di porsi alla guida.

4.8 Effetti indesiderati

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di conoscenza e, in casi estremi, a morte. Non è riportata nessuna frequenza specifica per l'ipoglicemia, poiché l'ipoglicemia è il risultato sia della dose di insulina che di altri fattori, come ad esempio il regime dietetico e l'attività fisica del paziente.

L'allergia locale nei pazienti è comune (da 1/100 a <1/10). Arrossamento, edema e prurito possono manifestarsi nella sede dell'iniezione di insulina. Queste manifestazioni scompaiono generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In certi casi, tali manifestazioni possono essere imputabili a fattori diversi dall'insulina come sostanze irritanti presenti nel prodotto usato per

disinfettare la cute o ad una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione. L'allergia sistemica che è rara (da 1/10.000 a <1/1.000), ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea in tutto il corpo, dispnea, respiro superficiale, diminuzione della pressione sanguigna, tachicardia, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente.

La lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione non è comune (da 1/1.000 a <1/100).

Con la terapia insulinica sono stati riportati casi di edema, in particolare quando un precedente scarso controllo metabolico è stato migliorato da una intensificata terapia insulinica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poichè le concentrazioni sieriche del glucosio sono il risultato di interazioni complesse tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici. L'ipoglicemia può verificarsi come risultato di un eccesso dell'attività insulinica in relazione all'apporto alimentare e al dispendio energetico.

L'ipoglicemia può associarsi a stanchezza, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione fredda e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio, zucchero o prodotti zuccherati.

La correzione dell'ipoglicemia di grado moderato può essere ottenuta con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea di glucagone, seguita dall'assunzione di carboidrati per via orale non appena le condizioni del paziente lo consentano. I soggetti che non rispondono al glucagone dovranno ricevere una soluzione di glucosio per via endovenosa.

Se il paziente è in coma ipoglicemico, il glucagone deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Comunque, se il glucagone non è disponibile o se il paziente non risponde alla somministrazione di glucagone, devono essere somministrate soluzioni di glucosio per via endovenosa. Il paziente dovrà consumare un pasto non appena avrà ripreso conoscenza.

Poiché l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un'apparente guarigione clinica, può essere necessario mantenere sotto osservazione il paziente e fare assumere molti carboidrati.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

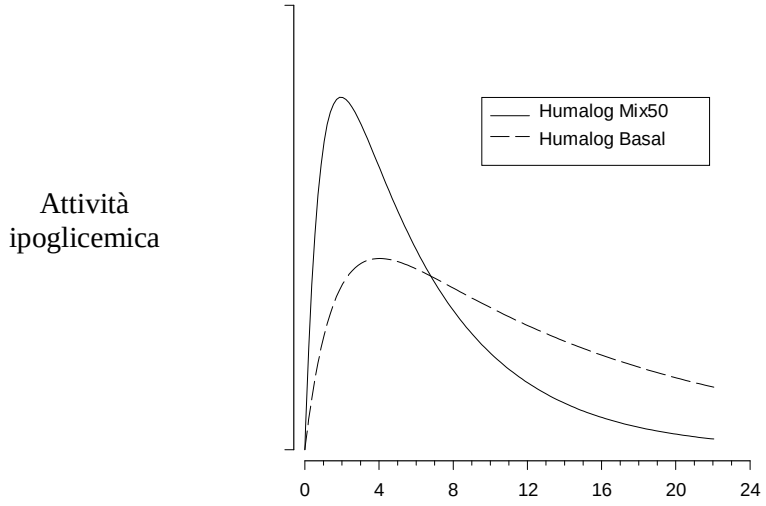
Categoria farmacoterapeutica: Codice ATC: A10AD04.
Humalog Mix50 è una sospensione premiscelata costituita da insulina lispro (analogo dell'insulina umana ad azione rapida) e da una sospensione di insulina lispro protamina (analogo dell'insulina umana ad azione intermedia).

La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

Inoltre, l'insulina esercita diverse attività anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e l'uptake

degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi, il catabolismo proteico e l'output degli aminoacidi.

Insulina lispro ha un'azione rapida (inizio entro 15 minuti circa), e ciò permette la somministrazione più vicino ai pasti (entro 0-15 minuti) rispetto all'insulina regolare che deve essere somministrata 30-45 minuti prima del pasto. Dopo somministrazione sottocutanea di Humalog Mix50 si verifica un rapido inizio ed un picco precoce di attività di insulina lispro. Dopo un periodo di circa 15 ore, Humalog BASAL ha un profilo di attività che è molto simile a quello dell'insulina isofano. I profili farmacodinamici di Humalog Mix50 e BASAL sono illustrati nella figura qui sotto.



Il grafico sopra riportato raffigura la quantità di glucosio, in relazione al tempo, necessaria perché in un soggetto la concentrazione del glucosio nel sangue intero sia mantenuta intorno ai valori della glicemia a digiuno, ed è inoltre una rappresentazione dell'effetto, nel tempo, di queste insuline sul metabolismo del glucosio.

La risposta glucodinamica all'insulina lispro non è influenzata da un'insufficiente funzionalità renale od epatica. Le differenze glucodinamiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile, valutate durante una procedura di clamp glicemico, risultarono mantenute entro un'ampia variazione della funzionalità renale.

E' stato dimostrato che in base alla molarità l'insulina lispro è equipotente all'insulina umana, ma il suo effetto è più rapido e di durata più breve.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di insulina lispro indica che il composto viene rapidamente assorbito e raggiunge i livelli massimi nel sangue da 30 a 70 minuti dopo l'iniezione sottocutanea. I profili farmacocinetici della sospensione insulina lispro protamina sono consistenti con quelli di un'insulina ad azione intermedia come la I. I profili farmacocinetici di Humalog Mix50 sono rappresentativi delle singole proprietà farmacocinetiche dei due componenti. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti con insufficienza renale, l'insulina lispro mantiene un assorbimento più rapido rispetto all'insulina umana solubile. Nei pazienti con diabete di tipo 2, entro un'ampia variazione della funzionalità renale, le differenze cinetiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile furono

sostanzialmente mantenute e dimostrarono di essere indipendenti dalla funzionalità renale. Nei pazienti con insufficienza epatica l'insulina lispro conserva un assorbimento ed una eliminazione più rapidi rispetto all'insulina umana solubile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei test *in vitro*, comprendenti il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e gli effetti sulle cellule in sviluppo, insulina lispro ha avuto un comportamento molto vicino a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano inoltre che la dissociazione di insulina lispro dai recettori insulinici è equivalente a quella dell'insulina umana. Studi sulla tossicologia acuta, a un mese e a dodici mesi non hanno dato risultati significativi in merito alla tossicità.

Negli studi condotti su animali, insulina lispro non ha causato alterazione della fertilità, embriotossicità o teratogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Protamina solfato
m-cresolo (2,20 mg/ml)
Fenolo (1,00 mg/ml)
Glicerolo
Sodio fosfato bibasico $7H_2O$
Zinco ossido
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH a 7,0-7,8.

6.2 Incompatibilità

La miscelazione di Humalog Mix50 con le altre insuline non è stata studiata. In assenza di studi di incompatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini integri
2 anni.

Dopo il primo uso
28 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Flaconcini integri
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Dopo il primo uso
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C) o a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

La sospensione è contenuta in flaconcini di vetro flint tipo I, sigillati con tappi in alobutile e chiusi saldamente con ghiere di alluminio. Dimeticone od emulsione di silicone possono essere stati impiegati per trattare il tappo del flaconcino.

1 flaconcino di Humalog Mix50 da 10 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione
Il flaconcino deve essere utilizzato insieme ad una apposita siringa (graduazione 100 U).

a) Istruzioni per la preparazione di una dose

Prima dell'uso, i flaconcini contenenti Humalog Mix50 devono essere ruotati tra i palmi delle mani per riportare l'insulina in sospensione fino a che essa appare uniformemente torbida o lattescente. Non agitare con forza, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può compromettere la corretta misurazione della dose. I flaconcini devono essere esaminati frequentemente e non devono essere utilizzati se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti del flaconcino, che conferiscono ad esso un aspetto ghiacciato.

Humalog Mix50

1. Lavarsi le mani.

2. Se si usa un flaconcino nuovo, togliere la capsula di plastica di protezione, ma **non** togliere il tappo.

3. Aspirare nella siringa una quantità d'aria equivalente alla dose prescritta di Humalog Mix50. Passare un batuffolo di cotone imbevuto d'alcool sulla parte superiore del flaconcino. Inserire l'ago attraverso la parte superiore di gomma del flaconcino di Humalog Mix50 e iniettare l'aria nel flaconcino.

4. Capovolgere il flaconcino e la siringa. Tenere saldamente il flaconcino e la siringa con una mano.

5. Essendosi assicurati che la punta dell'ago sia immersa, aspirare la dose corretta di Humalog Mix50 nella siringa.

6 Prima di togliere l'ago dal flaconcino, controllare se sono presenti nella siringa delle bolle d'aria che riducono il contenuto di Humalog Mix50 nella siringa stessa. In caso positivo, tenere la siringa verticale con la punta rivolta verso l'alto e picchiettarla lateralmente finchè le bolle d'aria non saliranno in superficie. Spingerle fuori con lo stantuffo ed aspirare la dose corretta.

7. Togliere l'ago dal flaconcino e poggiare la siringa in modo tale che l'ago non venga a contatto con alcuna superficie.

b) Istruzioni per l'iniezione di una dose

1. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.

2. Disinfettare la cute seguendo le istruzioni ricevute.

3. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire l'ago ed iniettare seguendo le istruzioni ricevute.

4. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non strofinare l'area.

5. Gettare via la siringa e l’ago in un luogo sicuro.

6. La sede di iniezione deve essere ruotata in modo tale che la stessa sede non venga usata con una frequenza maggiore di una volta al mese circa.

7. TITOLARE DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Aprile 1996
Data dell’ultimo rinnovo: 30 Aprile 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Humalog Mix50 è una sospensione bianca, sterile.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Un ml contiene 100 U (equivalenti a 3,5 mg) di insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. coli*). Ogni confezione contiene 3 ml equivalenti a 300 U di insulina lispro.

Humalog Mix50 è costituito da un 50% di soluzione di insulina lispro e da un 50% di sospensione di insulina lispro protamina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Humalog Mix50 è indicato per il trattamento dei pazienti con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio deve essere determinato dal medico secondo le necessità del paziente.

Humalog Mix50 può essere somministrato subito prima dei pasti. Se necessario, Humalog Mix50 può essere somministrato anche subito dopo i pasti. Humalog Mix50 deve essere somministrato solo mediante iniezione sottocutanea. In nessun caso Humalog Mix50 deve essere somministrato per via endovenosa.

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog Mix50 per via sottocutanea è necessario assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno. Dopo l'iniezione, la sede cutanea non deve essere massaggiata. I pazienti devono essere istruiti ad usare le tecniche d'iniezione appropriate.

Dopo somministrazione sottocutanea di Humalog Mix50, si verifica un rapido inizio ed un picco precoce di attività di Humalog. Questo fa si che Humalog Mix50 possa essere somministrato molto vicino ai pasti. La durata di azione della sospensione insulina lispro protamina (BASAL), costituente di Humalog Mix50, è simile a quella dell'insulina isofano.
La durata di azione di qualsiasi insulina può variare notevolmente in diversi individui o, nello stesso individuo, in diverse occasioni. Come con tutti i preparati insulinici, la durata d'azione di Humalog

Mix50 dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipoglicemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In nessun caso Humalog Mix50 deve essere somministrato per via endovenosa.

Il trasferimento di un paziente in terapia insulinica ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, isofano, lenta, ecc.), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto all'insulina di origine animale) possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio.

Condizioni che possono determinare i sintomi premonitori dell'ipoglicemia differenti o meno evidenti comprendono la lunga durata del diabete, l'intensificazione della terapia insulinica, la neuropatia diabetica o l'uso di farmaci come i beta-bloccanti.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento da insulina di origine animale ad insulina umana, hanno riferito che i sintomi premonitori dell'evento erano meno evidenti o differenti da quelli riscontrati durante il trattamento con l'insulina precedentemente utilizzata. Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di conoscenza, coma o morte.

L'impiego di dosaggi inadeguati o la sospensione del trattamento, specie nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, può portare ad iperglicemia o a chetoacidosi diabetica, due condizioni potenzialmente letali.

Il fabbisogno di insulina può diminuire in presenza di insufficienza renale. Il fabbisogno di insulina può diminuire nei pazienti con insufficienza epatica a causa della ridotta gluconeogenesi e del diminuito catabolismo dell'insulina; comunque, nei pazienti con insufficienza epatica cronica, un aumento nella resistenza all'insulina può portare ad un incremento del fabbisogno insulinico.

Il fabbisogno di insulina può aumentare nel corso di malattie o disturbi emotivi.

Un aggiustamento del dosaggio dell'insulina può anche essere necessario se il paziente incrementa la sua attività fisica o cambia la sua dieta abituale. L'esercizio fisico effettuato immediatamente dopo l'assunzione di un pasto può aumentare il rischio di ipoglicemia.

La somministrazione di insulina lispro ai bambini di età inferiore ai 12 anni deve essere presa in considerazione solo in caso sia atteso un beneficio superiore a quello derivante dall'impiego di insulina regolare.

<u>Uso di Humalog Mix50 in associazione a pioglitazone</u>
Quando il pioglitazone è stato usato in associazione ad insulina, sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Ciò deve essere tenuto presente nel caso in cui venga preso in considerazione il trattamento con l'associazione di pioglitazone e Humalog Mix50. Se viene usata questa associazione, i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento del peso corporeo ed edema. Se si verifica un qualsiasi peggioramento dei sintomi cardiaci, il pioglitazone deve essere interrotto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il fabbisogno di insulina può aumentare per effetto della contemporanea somministrazione di sostanze con attività iperglicemizzante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo ed i beta$_2$-agonisti (così come salbutamolo, terbutalina, ritodrina).

Il fabbisogno di insulina può diminuire per la contemporanea somministrazione di sostanze con attività ipoglicemizzante come, ad esempio, gli ipoglicemizzanti orali, i salicilati (ad esempio l'acido acetilsalicilico), gli antibiotici sulfamidici, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, i beta-bloccanti, l'octreotide o l'alcool.

La miscelazione di Humalog Mix50 con altre insuline non è stata studiata.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog Mix50 (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

I dati su un numero ampio di donne in gravidanza esposte al farmaco non mostrano alcun effetto avverso dell'insulina lispro sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle con diabete mellito insulino-dipendente. Il fabbisogno di insulina generalmente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre. Le pazienti diabetiche devono informare il loro medico nel caso in cui si trovino in stato di gravidanza o la stiano pianificando. Una attenta verifica del controllo del glucosio, così come dello stato di salute generale, è un requisito essenziale nelle donne incinta che hanno il diabete.

Le pazienti diabetiche che stanno allattando possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina e/o della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (per esempio guidare un autoveicolo od utilizzare macchinari).

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando, e ciò è particolarmente importante in coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei segni premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In tali circostanze deve essere valutata l'opportunità di porsi alla guida.

4.8 Effetti indesiderati

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di conoscenza e, in casi estremi, a morte. Non è riportata nessuna frequenza specifica per l'ipoglicemia, poiché l'ipoglicemia è il risultato sia della dose di insulina che di altri fattori, come ad esempio il regime dietetico e l'attività fisica del paziente.
L'allergia locale nei pazienti è comune (da 1/100 a <1/10). Arrossamento, edema e prurito possono manifestarsi nella sede dell'iniezione di insulina. Queste manifestazioni scompaiono generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In certi casi, tali manifestazioni possono essere imputabili a fattori diversi dall'insulina come sostanze irritanti presenti nel prodotto usato per disinfettare la cute o ad una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione. L'allergia sistemica che è

rara (da 1/10.000 a <1/1.000), ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea in tutto il corpo, dispnea, respiro superficiale, diminuzione della pressione sanguigna, tachicardia, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente.

La lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione non è comune (da 1/1.000 a <1/100).

Con la terapia insulinica sono stati riportati casi di edema, in particolare quando un precedente scarso controllo metabolico è stato migliorato da una intensificata terapia insulinica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poichè le concentrazioni sieriche del glucosio sono il risultato di interazioni complesse tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici. L'ipoglicemia può verificarsi come risultato di un eccesso dell'attività insulinica in relazione all'apporto alimentare e al dispendio energetico.

L'ipoglicemia può associarsi a stanchezza, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione fredda e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio, zucchero o prodotti zuccherati.

La correzione dell'ipoglicemia di grado moderato può essere ottenuta con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea di glucagone, seguita dall'assunzione di carboidrati per via orale non appena le condizioni del paziente lo consentano. I soggetti che non rispondono al glucagone devono ricevere una soluzione di glucosio per via endovenosa.

Se il paziente è in coma ipoglicemico, il glucagone deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Comunque, se il glucagone non è disponibile o se il paziente non risponde alla somministrazione di glucagone, devono essere somministrate soluzioni di glucosio per via endovenosa. Il paziente dovrà consumare un pasto non appena avrà ripreso conoscenza.

Poiché l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un'apparente guarigione clinica, può essere necessario mantenere sotto osservazione il paziente e fare assumere molti carboidrati.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

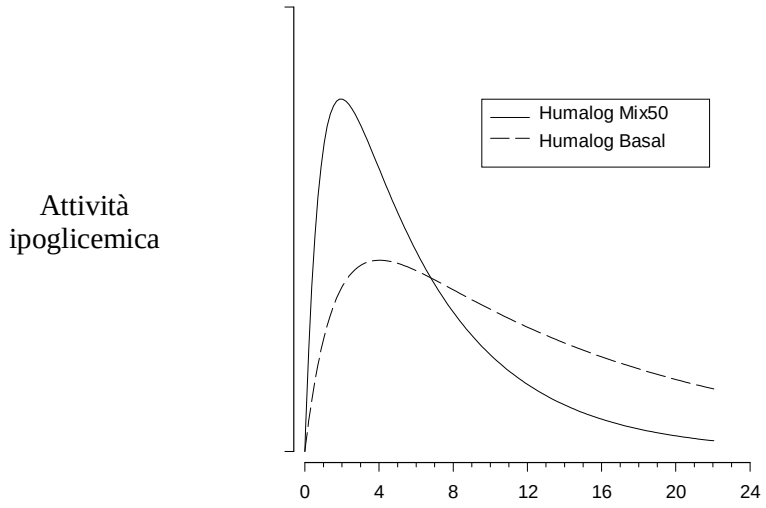
Categoria farmacoterapeutica: Codice ATC: A10AD04.
Humalog Mix50 è una sospensione premiscelata costituita da insulina lispro (analogo dell'insulina umana ad azione rapida) e da una sospensione di insulina lispro protamina (analogo dell'insulina umana ad azione intermedia).

La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

Inoltre, l'insulina esercita diverse attività anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e l'uptake

degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi, il catabolismo proteico e l'output degli aminoacidi.

Insulina lispro ha un'azione rapida (inizio entro 15 minuti circa), e ciò permette la somministrazione più vicino ai pasti (entro 0-15 minuti) rispetto all'insulina regolare che deve essere somministrata 30-45 minuti prima del pasto. Dopo somministrazione sottocutanea di Humalog Mix50 si verifica un rapido inizio ed un picco precoce di attività di insulina lispro. Dopo un periodo di circa 15 ore dalla sua somministrazione, Humalog BASAL ha un profilo di attività che è molto simile a quello dell'insulina isofano. I profili farmacodinamici di Humalog Mix50 e BASAL sono illustrati nella figura qui sotto.



Il grafico sopra riportato raffigura la quantità di glucosio, in relazione al tempo, necessaria perché in un soggetto la concentrazione del glucosio nel sangue intero sia mantenuta intorno ai valori della glicemia a digiuno, ed è inoltre una rappresentazione dell'effetto, nel tempo, di queste insuline sul metabolismo del glucosio.

La risposta glucodinamica all'insulina lispro non è influenzata da un'insufficiente funzionalità renale od epatica. Le differenze glucodinamiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile, valutate durante una procedura di clamp glicemico, risultarono mantenute entro un'ampia variazione della funzionalità renale.

E' stato dimostrato che in base alla molarità l'insulina lispro è equipotente all'insulina umana, ma il suo effetto è più rapido e di durata più breve.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di insulina lispro indica che il composto viene rapidamente assorbito e raggiunge i livelli massimi nel sangue da 30 a 70 minuti dopo l'iniezione sottocutanea. I profili farmacocinetici della sospensione insulina lispro protamina sono consistenti con quelli di un'insulina ad azione intermedia come la I. I profili farmacocinetici di Humalog Mix50 sono rappresentativi delle singole proprietà farmacocinetiche dei due componenti. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti con insufficienza renale, l'insulina lispro mantiene un assorbimento più rapido rispetto all'insulina umana solubile. Nei pazienti con diabete di tipo 2, entro un'ampia variazione della

funzionalità renale, le differenze cinetiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile furono sostanzialmente mantenute e dimostrarono di essere indipendenti dalla funzionalità renale. Nei pazienti con insufficienza epatica l'insulina lispro conserva un assorbimento ed una eliminazione più rapidi rispetto all'insulina umana solubile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei test *in vitro*, comprendenti il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e gli effetti sulle cellule in sviluppo, insulina lispro ha avuto un comportamento molto vicino a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano inoltre che la dissociazione di insulina lispro dai recettori insulinici è equivalente a quella dell'insulina umana. Studi sulla tossicologia acuta, a un mese e a dodici mesi non hanno dato risultati significativi in merito alla tossicità.

Negli studi condotti su animali, insulina lispro non ha causato alterazione della fertilità, embriotossicità o teratogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Protamina solfato
m-cresolo (2,20 mg/ml)
Fenolo (1,00 mg/ml)
Glicerolo
Sodio fosfato bibasico $7H_2O$
Zinco ossido
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH a 7,0-7,8.

6.2 Incompatibilità

La miscelazione di Humalog Mix50 con le altre insuline non è stata studiata. In assenza di studi di incompatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

Cartucce non usate
3 anni.

Dopo l'introduzione della cartuccia nella penna
28 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Cartucce non usate
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

Dopo l'introduzione della cartuccia nella penna
Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non refrigerare. La penna e la cartuccia non devono essere conservate con l'ago inserito.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

La sospensione è contenuta in cartucce di vetro flint tipo I, sigillate con chiusure a disco in alobutile e testine a stantuffo e chiuse saldamente con ghiere di alluminio. Dimeticone od emulsione di silicone possono essere stati impiegati per trattare il pistoncino della cartuccia e/o il vetro della cartuccia.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5 cartucce di Humalog Mix50 da 3 ml per penna da 3 ml.
2 x 5 cartucce di Humalog Mix50 da 3 ml per penna da 3 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione
Le cartucce di Humalog Mix50 devono essere utilizzate con una penna con marchio CE come raccomandato nelle informazioni fornite dal produttore del dispositivo.

a) Istruzioni per la preparazione di una dose

Immediatamente prima dell'uso, le cartucce contenenti Humalog Mix50 devono essere ruotate 10 volte tra i palmi delle mani e capovolte di 180° per 10 volte per riportare l'insulina in sospensione fino a che essa appare uniformemente torbida o lattescente. Se ciò non accade, ripetere il suddetto procedimento fino a che i componenti risultino essere miscelati. Le cartucce sono provviste di una piccola biglia di vetro che agevola il mescolamento. Non agitare con forza, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può compromettere la corretta misurazione della dose.

Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato.

Le cartucce contenenti Humalog Mix50 non sono state progettate per consentire una miscelazione con altre insuline al loro interno, né per essere riempite dopo l'uso.

Di seguito vengono riportate le indicazioni generali. Per il caricamento della cartuccia, l'inserimento dell'ago e la somministrazione dell'insulina, si consiglia di seguire le istruzioni del produttore del dispositivo a penna per iniezione.

b) Istruzioni per l'iniezione di una dose

1. Lavarsi le mani.

2. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.

3. Disinfettare la cute seguendo le istruzioni ricevute.

4. Togliere il cappuccio di protezione dell'ago.

5. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire quindi l'ago.

6. Premere lo stantuffo.

7. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non strofinare l'area.

8. Rimuovere l'ago utilizzando il relativo cappuccio di protezione e gettarlo via in un luogo sicuro.

9. La sede di iniezione deve essere ruotata in modo tale che la stessa sede non venga usata con una frequenza maggiore di una volta al mese circa.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/006	5 cartucce di Humalog Mix50 da 3 ml per penna da 3 ml
EU/1/96/007/025	2 x 5 cartucce di Humalog Mix50 da 3 ml per penna da 3 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Aprile 1996
Data dell'ultimo rinnovo: 30 Aprile 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog BASAL 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Humalog BASAL è una sospensione bianca, sterile.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Un ml contiene 100 U (equivalenti a 3,5 mg) di insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. coli*). Ogni confezione contiene 3 ml equivalenti a 300 U di insulina lispro.

Humalog BASAL è costituito da una sospensione di insulina lispro protamina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Humalog BASAL è indicato per il trattamento dei pazienti con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio deve essere determinato dal medico secondo le necessità del paziente.

Humalog BASAL può essere miscelato o somministrato insieme ad Humalog. Humalog BASAL deve essere somministrato solo mediante iniezione sottocutanea. In nessun caso Humalog BASAL deve essere somministrato per via endovenosa.

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog BASAL per via sottocutanea è necessario assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno. Dopo l'iniezione, la sede cutanea non deve essere massaggiata. I pazienti devono essere istruiti ad usare le tecniche d'iniezione appropriate.

Dopo un periodo di circa 15 ore dalla sua somministrazione, Humalog BASAL ha un profilo di attività che è molto simile a quello dell'insulina isofano. La durata di azione di qualsiasi insulina può variare notevolmente in diversi individui o, nello stesso individuo, in diverse occasioni. Come con tutti i preparati insulinici, la durata d'azione di Humalog BASAL dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipoglicemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In nessun caso Humalog BASAL deve essere somministrato per via endovenosa.

Il trasferimento di un paziente in terapia insulinica ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, isofano, lenta, ecc.), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto all'insulina di origine animale) possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio.

Condizioni che possono determinare i sintomi premonitori dell'ipoglicemia differenti o meno evidenti comprendono la lunga durata del diabete, l'intensificazione della terapia insulinica, la neuropatia diabetica o l'uso di farmaci come i beta-bloccanti.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento da insulina di origine animale ad insulina umana, hanno riferito che i sintomi premonitori dell'evento erano meno evidenti o differenti da quelli riscontrati durante il trattamento con l'insulina precedentemente utilizzata. Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di conoscenza, coma o morte.

L'impiego di dosaggi inadeguati o la sospensione del trattamento, specie nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, può portare ad iperglicemia o a chetoacidosi diabetica, due condizioni potenzialmente letali.

Il fabbisogno di insulina può diminuire in presenza di insufficienza renale. Il fabbisogno di insulina può diminuire nei pazienti con insufficienza epatica a causa della ridotta gluconeogenesi e del diminuito catabolismo dell'insulina; comunque, nei pazienti con insufficienza epatica cronica, un aumento nella resistenza all'insulina può portare ad un incremento del fabbisogno insulinico.

Il fabbisogno di insulina può aumentare nel corso di malattie o disturbi emotivi.

Un aggiustamento del dosaggio dell'insulina può anche essere necessario se il paziente incrementa la sua attività fisica o cambia la sua dieta abituale. L'esercizio fisico effettuato immediatamente dopo l'assunzione di un pasto può aumentare il rischio di ipoglicemia.

La somministrazione di insulina lispro ai bambini di età inferiore ai 12 anni deve essere presa in considerazione solo in caso sia atteso un beneficio superiore a quello derivante dall'impiego di insulina regolare.

<u>Uso di Humalog BASAL in associazione a pioglitazone</u>
Quando il pioglitazone è stato usato in associazione ad insulina, sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Ciò deve essere tenuto presente nel caso in cui venga preso in considerazione il trattamento con l'associazione di pioglitazone e Humalog BASAL. Se viene usata questa associazione, i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento del peso corporeo ed edema. Se si verifica un qualsiasi peggioramento dei sintomi cardiaci, il pioglitazone deve essere interrotto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il fabbisogno di insulina può aumentare per effetto della contemporanea somministrazione di sostanze con attività iperglicemizzante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo ed i beta$_2$-agonisti (così come salbutamolo, terbutalina, ritodrina).

Il fabbisogno di insulina può diminuire per la contemporanea somministrazione di sostanze con attività ipoglicemizzante come, ad esempio, gli ipoglicemizzanti orali, i salicilati (come ad esempio l'acido acetilsalicilico), gli antibiotici sulfamidici, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, i beta-bloccanti, l'octreotide o l'alcool.

La miscelazione di Humalog BASAL con altre insuline non è stata studiata.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog BASAL (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

I dati su un numero ampio di donne in gravidanza esposte al farmaco non mostrano alcun effetto avverso dell'insulina lispro sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle con diabete mellito insulino-dipendente. Il fabbisogno di insulina generalmente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre. Le pazienti diabetiche devono informare il loro medico nel caso in cui si trovino in stato di gravidanza o la stiano pianificando. Una attenta verifica del controllo del glucosio, così come dello stato di salute generale, è un requisito essenziale nelle donne incinta che hanno il diabete.

Le pazienti diabetiche che stanno allattando possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina e/o della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (per esempio guidare un autoveicolo od utilizzare macchinari).

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando, e ciò è particolarmente importante in coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei segni premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In tali circostanze deve essere valutata l'opportunità di porsi alla guida.

4.8 Effetti indesiderati

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di conoscenza e, in casi estremi, a morte. Non è riportata nessuna frequenza specifica per l'ipoglicemia, poiché l'ipoglicemia è il risultato sia della dose di insulina che di altri fattori, come ad esempio il regime dietetico e l'attività fisica del paziente.

L'allergia locale nei pazienti è comune (da 1/100 a <1/10). Arrossamento, edema e prurito possono manifestarsi nella sede dell'iniezione di insulina. Queste manifestazioni scompaiono generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In certi casi, tali manifestazioni possono essere imputabili a fattori diversi dall'insulina come sostanze irritanti presenti nel prodotto usato per

disinfettare la cute o ad una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione. L'allergia sistemica che è rara (da 1/10.000 a <1/1.000), ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea in tutto il corpo, dispnea, respiro superficiale, diminuzione della pressione sanguigna, tachicardia, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente.

La lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione non è comune (da 1/1.000 a <1/100).

Con la terapia insulinica sono stati riportati casi di edema, in particolare quando un precedente scarso controllo metabolico è stato migliorato da una intensificata terapia insulinica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poichè le concentrazioni sieriche del glucosio sono il risultato di interazioni complesse tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici. L'ipoglicemia può verificarsi come risultato di un eccesso dell'attività insulinica in relazione all'apporto alimentare e al dispendio energetico.

L'ipoglicemia può associarsi a stanchezza, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione fredda e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio, zucchero o prodotti zuccherati.

La correzione dell'ipoglicemia di grado moderato può essere ottenuta con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea di glucagone, seguita dall'assunzione di carboidrati per via orale non appena le condizioni del paziente lo consentano. I soggetti che non rispondono al glucagone devono ricevere una soluzione di glucosio per via endovenosa.

Se il paziente è in coma ipoglicemico, il glucagone deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Comunque, se il glucagone non è disponibile o se il paziente non risponde alla somministrazione di glucagone, devono essere somministrate soluzioni di glucosio per via endovenosa. Il paziente dovrà consumare un pasto non appena avrà ripreso conoscenza.

Poiché l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un'apparente guarigione clinica, può essere necessario mantenere sotto osservazione il paziente e fare assumere molti carboidrati.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analogo dell'insulina umana ad azione intermedia. Codice ATC: A10AC04.

La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

Inoltre l'insulina esercita diverse attività anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e l'uptake degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi, il catabolismo proteico e l'output degli aminoacidi.

Dopo un periodo di circa 15 ore dalla sua somministrazione, Humalog BASAL ha un profilo di attività che è molto simile a quello dell'insulina isofano.

La risposta glucodinamica all'insulina lispro non è influenzata da un'insufficiente funzionalità renale od epatica. Le differenze glucodinamiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile, valutate durante una procedura di clamp glicemico, risultarono mantenute entro un'ampia variazione della funzionalità renale.

E' stato dimostrato che in base alla molarità l'insulina lispro è equipotente all'insulina umana, ma il suo effetto è più rapido e di durata più breve.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Humalog BASAL ha un tempo di assorbimento prolungato, determinando una concentrazione massima di insulina circa 6 ore dopo la somministrazione. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio.

Nei pazienti con insufficienza renale, l'insulina lispro mantiene un assorbimento più rapido rispetto all'insulina umana solubile. Nei pazienti con diabete di tipo 2, entro un'ampia variazione della funzionalità renale, le differenze cinetiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile furono sostanzialmente mantenute e dimostrarono di essere indipendenti dalla funzionalità renale. Nei pazienti con insufficienza epatica l'insulina lispro conserva un assorbimento ed una eliminazione più rapidi rispetto all'insulina umana solubile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei test *in vitro*, comprendenti il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e gli effetti sulle cellule in sviluppo, insulina lispro ha avuto un comportamento molto vicino a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano inoltre che la dissociazione di insulina lispro dai recettori insulinici è equivalente a quella dell'insulina umana. Studi sulla tossicologia acuta, a un mese e a dodici mesi non hanno dato risultati significativi in merito alla tossicità.

Negli studi condotti su animali, insulina lispro non ha causato alterazione della fertilità, embriotossicità o teratogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Protamina solfato
m-cresolo (1,76 mg/ml)
Fenolo (0,80 mg/ml)
Glicerolo
Sodio fosfato bibasico $7H_2O$
Zinco ossido
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH a 7,0-7,8.

6.2 Incompatibilità

La miscelazione di Humalog BASAL con le altre insuline non è stata studiata. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di Humalog.

6.3 Periodo di validità

Cartucce non usate
2 anni.

Dopo l'introduzione della cartuccia nella penna
21 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Cartucce non usate
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

Dopo l'introduzione della cartuccia nella penna
Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non refrigerare. La penna e la cartuccia non devono essere conservate con l'ago inserito.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

La sospensione è contenuta in cartucce di vetro flint tipo I, sigillate con chiusure a disco in alobutile e testine a stantuffo e chiuse saldamente con ghiere di alluminio. Dimeticone od emulsione di silicone possono essere stati impiegati per trattare il pistoncino della cartuccia e/o il vetro della cartuccia.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5 cartucce di Humalog BASAL da 3 ml per penna da 3 ml.
2 x 5 cartucce di Humalog BASAL da 3 ml per penna da 3 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione
Le cartucce di Humalog BASAL devono essere utilizzate con una penna con marchio CE come raccomandato nelle informazioni fornite dal produttore del dispositivo.

a) Istruzioni per la preparazione di una dose

Immediatamente prima dell'uso, le cartucce contenenti Humalog BASAL devono essere ruotate 10 volte tra i palmi delle mani e capovolte di 180° per 10 volte per riportare l'insulina in sospensione fino a che essa appare uniformemente torbida o lattescente. Se ciò non accade, ripetere il suddetto procedimento fino a che i componenti risultino essere miscelati. Le cartucce sono provviste di una piccola biglia di vetro che agevola il mescolamento. Non agitare con forza, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può compromettere la corretta misurazione della dose.

Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato.

Le cartucce contenenti Humalog BASAL non sono state progettate per consentire una miscelazione con altre insuline al loro interno, né per essere riempite dopo l'uso.

Di seguito vengono riportate le indicazioni generali. Per il caricamento della cartuccia, l'inserimento dell'ago e la somministrazione dell'insulina, si consiglia di seguire le istruzioni del produttore del dispositivo a penna per iniezione.

b) Istruzioni per l'iniezione di una dose

Lavarsi le mani.

2. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.

3. Disinfettare la cute seguendo le istruzioni ricevute.

4. Togliere il cappuccio di protezione dell'ago.

5. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire quindi l'ago.

6. Premere lo stantuffo.

7. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non strofinare l'area.

8. Rimuovere l'ago utilizzando il relativo cappuccio di protezione e gettarlo via in un luogo sicuro.

9. La sede di iniezione deve essere ruotata in modo tale che la stessa sede non venga usata con una frequenza maggiore di una volta al mese circa.

c) Miscelazione di insuline

Non miscelare l'insulina contenuta nei flaconcini con l'insulina contenuta nelle cartucce. Vedere paragrafo 6.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/010	5 cartucce di Humalog BASAL da 3 ml per penna da 3 ml
EU/1/96/007/029	2 x 5 cartucce di Humalog BASAL da 3 ml per penna da 3 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Aprile 1996
Data dell'ultimo rinnovo: 30 Aprile 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog 100 U/ml KwikPen, soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Humalog KwikPen è una soluzione acquosa sterile, limpida ed incolore.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Un ml contiene 100 U (equivalenti a 3,5 mg) di insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. coli*). Ogni confezione contiene 3 ml equivalenti a 300 U di insulina lispro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di adulti e bambini con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio. Humalog KwikPen è indicato inoltre nella stabilizzazione iniziale del diabete mellito.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio deve essere determinato dal medico secondo le necessità del paziente.

Humalog può essere somministrato subito prima dei pasti. Se necessario, Humalog può essere somministrato anche subito dopo i pasti. Humalog deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea o mediante infusione sottocutanea continua tramite pompa (vedere paragrafo 4.2) e, sebbene non sia raccomandato, può essere somministrato anche per iniezione intramuscolare. Se necessario Humalog può essere somministrato anche per via endovenosa, ad esempio per il controllo dei livelli di glicemia in corso di chetoacidosi, malattie acute, durante periodi intra o postoperatori.

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog KwikPen per via sottocutanea è necessario assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno. Dopo l'iniezione, la sede cutanea non deve essere massaggiata. I pazienti devono essere istruiti ad usare le tecniche d'iniezione appropriate.

Humalog KwikPen somministrato per via sottocutanea agisce più rapidamente e la durata d'azione è minore (2-5 ore) rispetto all'insulina regolare. Questa rapida comparsa dell'attività fa sì che l'iniezione di Humalog (o, nel caso di somministrazione mediante infusione sottocutanea continua, il bolo di Humalog) possa essere somministrato molto vicino ai pasti. La durata di azione di qualsiasi insulina può variare notevolmente in diversi individui o, nello stesso individuo, in diverse occasioni. Indipendentemente dalla sede d'iniezione permane una comparsa di attività più veloce rispetto

all’insulina umana solubile. Come con tutti i preparati insulinici, la durata d'azione di Humalog KwikPen dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

Humalog può essere usato in associazione ad un’insulina ad azione prolungata o a sulfoniluree orali, secondo il parere del medico.

Impiego di Humalog in pompe di infusione per insulina

Solo alcune pompe per l’infusione di insulina con marchio CE possono essere usate per somministrare insulina lispro. Prima di somministrare l’insulina lispro devono essere lette attentamente le istruzioni fornite dal produttore per stabilire l’adeguatezza o meno per quella particolare pompa. Leggere e seguire le istruzioni che accompagnano la pompa per infusione. Usare il serbatoio e il catetere appropriati per la pompa. Il set per l'infusione (tubo e cannula) deve essere cambiato seguendo le istruzioni allegate al set di infusione. Nell’eventualità di un episodio di ipoglicemia, l’infusione deve essere interrotta fino a che l’episodio non sia risolto. Se si verificano ripetuti o gravi episodi di riduzione dei livelli di glicemia, informarne il medico e considerare la necessità di ridurre o interrompere l’infusione di insulina. Un malfunzionamento della pompa od un’ostruzione del set di infusione può dare luogo ad un rapido rialzo dei livelli di glicemia. Se si sospetta un’interruzione nel flusso di insulina, seguire le istruzioni riportate nella documentazione che accompagna il prodotto e, se si ritiene opportuno, riferirlo al medico. Quando viene impiegato con una pompa per infusione di insulina, Humalog non deve essere miscelato con nessun’altra insulina.

Somministrazione endovenosa di insulina

L’iniezione endovenosa di insulina lispro deve essere effettuata seguendo la normale pratica clinica per le somministrazioni endovenose, per esempio mediante bolo endovenoso o tramite un dispositivo per infusione. E’ richiesto un frequente monitoraggio dei livelli di glicemia.
I dispositivi per infusione con concentrazioni di insulina lispro da 0,1 U/ml a 1,0 U/ml in soluzioni di sodio cloruro allo 0,9% o di destrosio al 5% sono stabili a temperatura ambiente per 48 ore. Si raccomanda di regolare il dispositivo prima di iniziare l’infusione al paziente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipoglicemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trasferimento di un paziente in terapia insulinica ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, isofano, lenta, ecc.), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto all'insulina di origine animale) possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio. Per le insuline ad azione rapida, qualsiasi paziente in trattamento anche con insulina basale deve ottimizzare il dosaggio di entrambe le insuline per ottenere un controllo del glucosio durante l’intera giornata, in particolare di notte e a digiuno.

Condizioni che possono determinare i sintomi premonitori dell’ipoglicemia differenti o meno evidenti comprendono la lunga durata del diabete, l’intensificazione della terapia insulinica, la neuropatia diabetica o l’uso di farmaci come i beta-bloccanti.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento da insulina di origine animale ad insulina umana, hanno riferito che i sintomi premonitori dell'evento erano meno evidenti o differenti da quelli riscontrati durante il trattamento con l'insulina precedentemente utilizzata. Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di conoscenza, coma o morte.

L'impiego di dosaggi inadeguati o la sospensione del trattamento, specie nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, può portare ad iperglicemia o a chetoacidosi diabetica, due condizioni potenzialmente letali.

Il fabbisogno di insulina può diminuire in presenza di insufficienza renale. Il fabbisogno di insulina può diminuire nei pazienti con insufficienza epatica a causa della ridotta gluconeogenesi e del diminuito catabolismo dell'insulina; comunque, nei pazienti con insufficienza epatica cronica, un aumento nella resistenza all'insulina può portare ad un incremento del fabbisogno insulinico.

Il fabbisogno di insulina può aumentare nel corso di malattie o disturbi emotivi.

Un aggiustamento del dosaggio dell'insulina può anche essere necessario se il paziente incrementa la sua attività fisica o cambia la sua dieta abituale. L'esercizio fisico effettuato immediatamente dopo l'assunzione di un pasto può aumentare il rischio di ipoglicemia. Una conseguenza della farmacodinamica degli analoghi dell'insulina ad azione rapida è che, se si verifica ipoglicemia, questa può avvenire più precocemente dopo l'iniezione rispetto all'insulina umana solubile.

Humalog deve essere usato nei bambini preferibilmente all'insulina solubile solo quando una rapida azione dell'insulina potrebbe essere di beneficio. Ad esempio, per quanto concerne i tempi di somministrazione rispetto ai pasti.

Uso di Humalog in associazione a pioglitazone
Quando il pioglitazone è stato usato in associazione ad insulina, sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Ciò deve essere tenuto presente nel caso in cui venga preso in considerazione il trattamento con l'associazione di pioglitazone e Humalog. Se viene usata questa associazione, i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento del peso corporeo ed edema. Se si verifica un qualsiasi peggioramento dei sintomi cardiaci, il pioglitazone deve essere interrotto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il fabbisogno di insulina può aumentare per la contemporanea somministrazione di prodotti medicinali con attività iperglicemizzante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo, i beta$_2$-agonisti (come ritodrina, salbutamolo, terbutalina).

Il fabbisogno di insulina può diminuire per la contemporanea somministrazione di prodotti medicinali con attività ipoglicemizzante come gli ipoglicemizzanti orali, i salicilati (come ad esempio l'acido acetilsalicilico), gli antibiotici sulfamidici, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, i beta-bloccanti, l'octreotide o l'alcool.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog KwikPen (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

I dati su un numero ampio di donne in gravidanza esposte al farmaco non mostrano alcun effetto avverso dell'insulina lispro sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle con diabete mellito insulino-dipendente. Il fabbisogno di insulina generalmente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre. Le pazienti diabetiche devono informare il loro medico nel caso in cui si trovino in stato di gravidanza o la stiano pianificando. Una attenta verifica del controllo del glucosio,

così come dello stato di salute generale, è un requisito essenziale nelle donne incinta che hanno il diabete.

Le pazienti diabetiche che stanno allattando possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina e/o della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (per esempio guidare un autoveicolo od utilizzare macchinari).

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando, e ciò è particolarmente importante in coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei segni premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In tali circostanze l'opportunità di porsi alla guida deve essere valutata.

4.8 Effetti indesiderati

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di conoscenza e, in casi estremi, a morte. Non è riportata nessuna frequenza specifica per l'ipoglicemia, poiché l'ipoglicemia è il risultato sia della dose di insulina che di altri fattori, come ad esempio il regime dietetico e l'attività fisica del paziente.

L'allergia locale nei pazienti è comune (da 1/100 a <1/10). Arrossamento, edema e prurito possono manifestarsi nella sede dell'iniezione di insulina. Queste manifestazioni scompaiono generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In certi casi, tali manifestazioni possono essere imputabili a fattori diversi dall'insulina come sostanze irritanti presenti nel prodotto usato per disinfettare la cute o ad una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione. L'allergia sistemica che è rara (da 1/10.000 a <1/1.000), ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea in tutto il corpo, dispnea, respiro superficiale, diminuzione della pressione sanguigna, tachicardia, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente.

La lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione non è comune (da 1/1.000 a <1/100).

Con la terapia insulinica sono stati riportati casi di edema, in particolare quando un precedente scarso controllo metabolico è stato migliorato da una intensificata terapia insulinica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poichè le concentrazioni sieriche del glucosio sono il risultato di interazioni complesse tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici. L'ipoglicemia può verificarsi come conseguenza di un eccesso dell'attività insulinica in relazione all'apporto alimentare e al dispendio energetico.

L'ipoglicemia può associarsi a stanchezza, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione fredda e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio, zucchero o prodotti zuccherati.

La correzione dell'ipoglicemia di grado moderato può essere ottenuta con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea di glucagone, seguita dall'assunzione di carboidrati per via orale non appena le condizioni del paziente lo consentano. I soggetti che non rispondono al glucagone devono ricevere una soluzione di glucosio per via endovenosa.

Se il paziente è in coma ipoglicemico, il glucagone deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Comunque, se il glucagone non è disponibile o se il paziente non risponde alla somministrazione di glucagone, devono essere somministrate soluzioni di glucosio per via endovenosa. Il paziente dovrà consumare un pasto non appena avrà ripreso conoscenza.

Poiché l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un'apparente guarigione clinica, può essere necessario mantenere sotto osservazione il paziente e fare assumere molti carboidrati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analogo dell'insulina umana ad azione rapida. Codice ATC: A10AB04

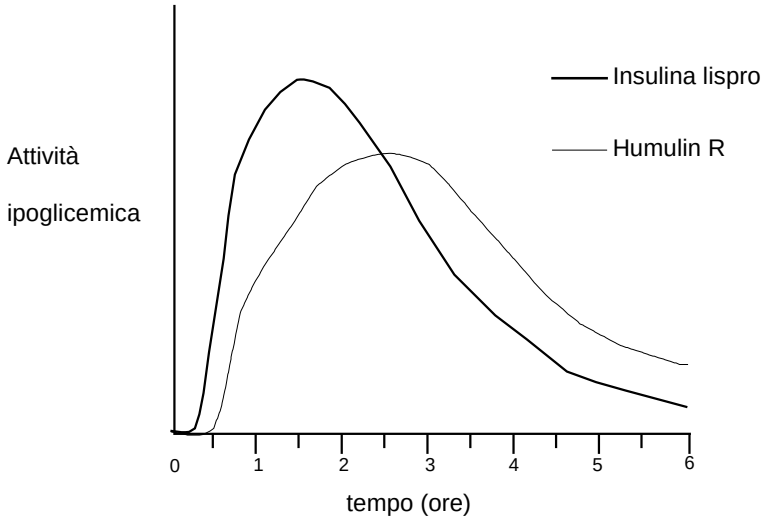
La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

Inoltre l'insulina esercita diverse attività anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e l'uptake degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi, il catabolismo proteico e l'output degli aminoacidi.

Insulina lispro ha un'azione rapida (inizio entro 15 minuti circa), e ciò permette la somministrazione più vicino ai pasti (entro 0-15 minuti) rispetto all'insulina regolare che deve essere somministrata 30-45 minuti prima del pasto. Insulina lispro agisce più rapidamente ed ha una durata d'azione più breve (2-5 ore) rispetto all'insulina regolare.

Studi clinici con l'insulina lispro in pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2 hanno dimostrato una iperglicemia postprandiale ridotta rispetto all'uso di insulina umana solubile.

Come accade con tutte le preparazioni di insulina, l'andamento temporale dell'azione di insulina lispro può variare da un individuo all'altro o, in tempi diversi, nello stesso individuo e dipende dalla dose, dalla sede di iniezione, dal flusso ematico, dalla temperatura corporea e dall'attività fisica. Il profilo tipico di attività (curva di utilizzazione del glucosio) successivo alla iniezione sottocutanea viene illustrato qui sotto.



Il grafico sopra riportato raffigura la quantità di glucosio, in relazione al tempo, necessaria perché in un soggetto la concentrazione del glucosio nel sangue intero sia mantenuta intorno ai valori della glicemia a digiuno, ed è inoltre una rappresentazione dell'effetto, nel tempo, di queste insuline sul metabolismo del glucosio.

Studi clinici sono stati effettuati in bambini (61 pazienti di età compresa tra 2 e 11 anni) e in bambini ed adolescenti (481 pazienti di età compresa tra 9 e 19 anni), confrontando l'insulina lispro con l'insulina umana solubile. Il profilo farmacodinamico dell'insulina lispro nei bambini è simile a quello osservato negli adulti.

Il trattamento con insulina lispro somministrata mediante pompe per infusione sottocutanea ha dimostrato di produrre livelli di emoglobina glicosilata più bassi rispetto all'insulina solubile. In uno studio crossover in doppio cieco, la riduzione dei livelli di emoglobina glicosilata dopo 12 settimane di trattamento è stata di 0,37 punti percentuali con insulina lispro rispetto a 0,03 punti percentuali con insulina solubile (p=0,004).

Studi clinici in pazienti con diabete di tipo 2, trattati con sulfoniluree alle massime dosi, hanno mostrato che l'aggiunta di insulina lispro riduce in modo significativo la HbA_{1c} rispetto all'uso di sulfonilurea da sola. La riduzione dell'HbA_{1c} dovrebbe essere attesa anche con altri prodotti insulinici, come l'insulina solubile o isofano.

Studi clinici con insulina lispro in pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2 hanno dimostrato un numero ridotto di episodi di ipoglicemia notturna rispetto all'uso di insulina umana solubile. In alcuni studi la riduzione dell'ipoglicemia notturna si è associata ad un aumento degli episodi di ipoglicemia durante il giorno.

La risposta glucodinamica all'insulina lispro non è influenzata da un'insufficiente funzionalità renale od epatica. Le differenze glucodinamiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile, valutate durante una procedura di clamp glicemico, risultarono mantenute entro un'ampia variazione della funzionalità renale.

E' stato dimostrato che in base alla molarità l'insulina lispro è equipotente all'insulina umana, ma il suo effetto è più rapido e di durata più breve.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di insulina lispro indica che il composto viene rapidamente assorbito e raggiunge i livelli massimi nel sangue da 30 a 70 minuti dopo l'iniezione sottocutanea. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti con insufficienza renale, l'insulina lispro mantiene un assorbimento più rapido rispetto all'insulina umana solubile. Nei pazienti con diabete di tipo 2, entro un'ampia variazione della funzionalità renale, le differenze cinetiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile furono sostanzialmente mantenute e dimostrarono di essere indipendenti dalla funzionalità renale. Nei pazienti con insufficienza epatica l'insulina lispro conserva un assorbimento ed una eliminazione più rapidi rispetto all'insulina umana solubile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei test *in vitro*, comprendenti il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e gli effetti sulle cellule in sviluppo, insulina lispro ha avuto un comportamento molto vicino a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano inoltre che la dissociazione di insulina lispro dai recettori insulinici è equivalente a quella dell'insulina umana. Studi sulla tossicologia acuta, a un mese e a dodici mesi non hanno dato risultati significativi in merito alla tossicità.

Negli studi condotti su animali, insulina lispro non ha causato alterazione della fertilità, embriotossicità o teratogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

m-cresolo (3,15 mg/ml)
Glicerolo
Sodio fosfato bibasico·$7H_2O$
Zinco ossido
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH a 7,0-7,8.

6.2 Incompatibilità

I preparati di Humalog non devono essere miscelati con insuline di altri produttori o con preparati di insulina animale.

6.3 Periodo di validità

Penne preriempite non usate
3 anni.

Dopo il primo uso
28 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Penne preriempite non usate
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

Dopo il primo uso
Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non refrigerare. La penna preriempita non deve essere conservata con l'ago inserito.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

La soluzione è contenuta in cartucce di vetro flint tipo I, sigillate con chiusure a disco in butile o alobutile e testine a stantuffo e chiuse saldamente con ghiere di alluminio. Può essere usato dimeticone od emulsione di silicone per trattare il pistoncino della cartuccia e/o il vetro della cartuccia. Le cartucce da 3 ml sono sigillate in un dispositivo a penna per iniezione, chiamato "KwikPen". Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5 penne Humalog 100 U/ml KwikPen da 3 ml
2 x 5 penne Humalog 100 U/ml KwikPen da 3 ml

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Controllare Humalog soluzione.

Il prodotto deve essere limpido e incolore. Non usare Humalog se appare torbido, addensato, leggermente colorato o se sono visibili particelle solide.

a) Manipolazione della penna preriempita

Prima di usare la penna KwikPen deve essere letto attentamente il manuale di istruzioni per l'uso accluso al foglio illustrativo. La penna KwikPen deve essere usata come raccomandato nel manuale di istruzioni per l'uso.

Miscelazione di insuline

Non miscelare l'insulina contenuta nei flaconcini con l'insulina contenuta nelle cartucce. Vedere paragrafo 6.2.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/031	5 penne Humalog 100 U/ml KwikPen da 3 ml
EU/1/96/007/032	2 x 5 penne Humalog 100 U/ml KwikPen da 3 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Aprile 1996
Data dell'ultimo rinnovo: 30 Aprile 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog Mix25 100 U/ml KwikPen, sospensione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Humalog Mix25 è una sospensione bianca, sterile.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Un ml contiene 100 U (equivalenti a 3,5 mg) di insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. coli*). Ogni confezione contiene 3 ml equivalenti a 300 U di insulina lispro.

Humalog Mix25 è costituito da un 25% di soluzione di insulina lispro e da un 75% di sospensione di insulina lispro protamina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Humalog Mix25 è indicato per il trattamento dei pazienti con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio deve essere determinato dal medico secondo le necessità del paziente.

Humalog Mix25 può essere somministrato subito prima dei pasti. Se necessario, Humalog Mix25 può essere somministrato anche subito dopo i pasti. Humalog Mix25 deve essere somministrato solo mediante iniezione sottocutanea. In nessun caso Humalog Mix25 deve essere somministrato per via endovenosa.

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog Mix25 per via sottocutanea è necessario assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno. Dopo l'iniezione, la sede cutanea non deve essere massaggiata. I pazienti devono essere istruiti ad usare le tecniche d'iniezione appropriate.

Dopo somministrazione sottocutanea di Humalog Mix25, si verifica un rapido inizio ed un picco precoce di attività di Humalog. Questo fa si che Humalog Mix25 possa essere somministrato molto vicino ai pasti. La durata di azione della sospensione insulina lispro protamina (BASAL), costituente di Humalog Mix25, è simile a quella dell'insulina isofano.

La durata di azione di qualsiasi insulina può variare notevolmente in diversi individui o, nello stesso individuo, in diverse occasioni. Come con tutti i preparati insulinici, la durata d'azione di Humalog Mix25 dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipoglicemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In nessun caso Humalog Mix25 deve essere somministrato per via endovenosa.

Il trasferimento di un paziente in terapia insulinica ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, isofano, lenta, ecc.), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto all'insulina di origine animale) possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio.

Condizioni che possono determinare i sintomi premonitori dell'ipoglicemia differenti o meno evidenti comprendono la lunga durata del diabete, l'intensificazione della terapia insulinica, la neuropatia diabetica o l'uso di farmaci come i beta-bloccanti.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento da insulina di origine animale ad insulina umana, hanno riferito che i sintomi premonitori dell'evento erano meno evidenti o differenti da quelli riscontrati durante il trattamento con l'insulina precedentemente utilizzata. Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di conoscenza, coma o morte.

L'impiego di dosaggi inadeguati o la sospensione del trattamento, specie nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, può portare ad iperglicemia o a chetoacidosi diabetica, due condizioni potenzialmente letali.

Il fabbisogno di insulina può diminuire in presenza di insufficienza renale. Il fabbisogno di insulina può diminuire nei pazienti con insufficienza epatica a causa della ridotta gluconeogenesi e del diminuito catabolismo dell'insulina; comunque, nei pazienti con insufficienza epatica cronica, un aumento nella resistenza all'insulina può portare ad un incremento del fabbisogno insulinico.

Il fabbisogno di insulina può aumentare nel corso di malattie o disturbi emotivi.

Un aggiustamento del dosaggio dell'insulina può anche essere necessario se il paziente incrementa la sua attività fisica o cambia la sua dieta abituale. L'esercizio fisico effettuato immediatamente dopo l'assunzione di un pasto può aumentare il rischio di ipoglicemia.

La somministrazione di insulina lispro ai bambini di età inferiore ai 12 anni deve essere presa in considerazione solo in caso sia atteso un beneficio superiore a quello derivante dall'impiego di insulina regolare.

<u>Uso di Humalog Mix25 in associazione a pioglitazone</u>
Quando il pioglitazone è stato usato in associazione ad insulina, sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Ciò deve essere tenuto presente nel caso in cui venga preso in considerazione il trattamento con l'associazione di pioglitazone e Humalog Mix25. Se viene usata questa associazione, i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento del peso corporeo ed edema. Se si verifica un qualsiasi peggioramento dei sintomi cardiaci, il pioglitazone deve essere interrotto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il fabbisogno di insulina può aumentare per effetto della contemporanea somministrazione di sostanze con attività iperglicemizzante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo ed i beta$_2$-agonisti (così come salbutamolo, terbutalina, ritodrina).

Il fabbisogno di insulina può diminuire per la contemporanea somministrazione di sostanze con attività ipoglicemizzante come, ad esempio, gli ipoglicemizzanti orali, i salicilati (ad esempio l'acido acetilsalicilico), gli antibiotici sulfamidici, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, i beta-bloccanti, l'octreotide o l'alcool.

La miscelazione di Humalog Mix25 con altre insuline non è stata studiata.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog Mix25 KwikPen (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

I dati su un numero ampio di donne in gravidanza esposte al farmaco non mostrano alcun effetto avverso dell'insulina lispro sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle con diabete mellito insulino-dipendente. Il fabbisogno di insulina generalmente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre. Le pazienti diabetiche devono informare il loro medico nel caso in cui si trovino in stato di gravidanza o la stiano pianificando. Una attenta verifica del controllo del glucosio, così come dello stato di salute generale, è un requisito essenziale nelle donne incinta che hanno il diabete.

Le pazienti diabetiche che stanno allattando possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina e/o della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (per esempio guidare un autoveicolo od utilizzare macchinari).

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando, e ciò è particolarmente importante in coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei segni premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In tali circostanze deve essere valutata l'opportunità di porsi alla guida.

4.8 Effetti indesiderati

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di conoscenza e, in casi estremi, a morte. Non è riportata nessuna frequenza specifica per l'ipoglicemia, poiché l'ipoglicemia è il risultato sia della dose di insulina che di altri fattori, come ad esempio il regime dietetico e l'attività fisica del paziente.

L'allergia locale nei pazienti è comune (da 1/100 a <1/10). Arrossamento, edema e prurito possono manifestarsi nella sede dell'iniezione di insulina. Queste manifestazioni scompaiono generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In certi casi, tali manifestazioni possono essere

imputabili a fattori diversi dall'insulina come sostanze irritanti presenti nel prodotto usato per disinfettare la cute o ad una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione. L'allergia sistemica che è rara (da 1/10.000 a <1/1.000), ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea in tutto il corpo, dispnea, respiro superficiale, diminuzione della pressione sanguigna, tachicardia, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente.

La lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione non è comune (da 1/1.000 a <1/100).

Con la terapia insulinica sono stati riportati casi di edema, in particolare quando un precedente scarso controllo metabolico è stato migliorato da una intensificata terapia insulinica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poichè le concentrazioni sieriche del glucosio sono il risultato di interazioni complesse tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici L'ipoglicemia può verificarsi come risultato di un eccesso dell'attività insulinica in relazione all'apporto alimentare e al dispendio energetico.

L'ipoglicemia può associarsi a stanchezza, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione fredda e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio, zucchero o prodotti zuccherati.

La correzione dell'ipoglicemia di grado moderato può essere ottenuta con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea di glucagone, seguita dall'assunzione di carboidrati per via orale non appena le condizioni del paziente lo consentano. I soggetti che non rispondono al glucagone devono ricevere una soluzione di glucosio per via endovenosa.

Se il paziente è in coma ipoglicemico, il glucagone deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Comunque, se il glucagone non è disponibile o se il paziente non risponde alla somministrazione di glucagone, devono essere somministrate soluzioni di glucosio per via endovenosa. Il paziente dovrà consumare un pasto non appena avrà ripreso conoscenza.

Poiché l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un'apparente guarigione clinica, può essere necessario mantenere sotto osservazione il paziente e fare assumere molti carboidrati.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Humalog Mix25 è una sospensione premiscelata costituita da insulina lispro (analogo dell'insulina umana ad azione rapida) e da una sospensione di insulina lispro protamina (analogo dell'insulina umana ad azione intermedia).
Codice ATC: A10AD04.

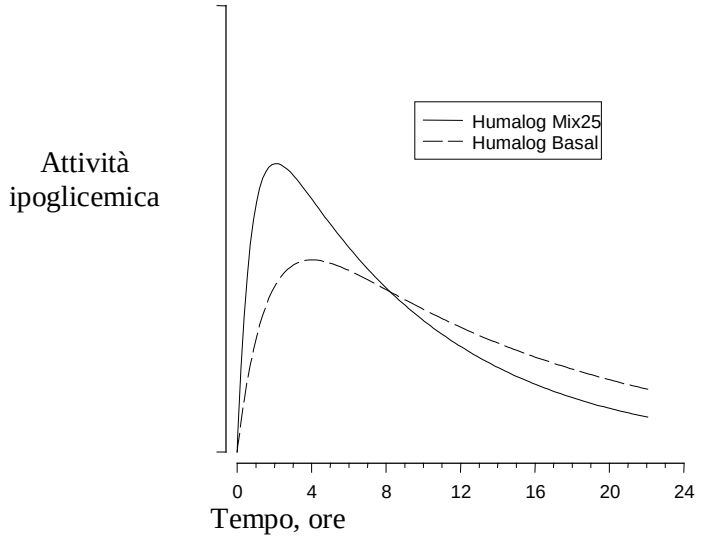
La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

Inoltre, l'insulina esercita diverse attività anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e l'uptake degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi, il catabolismo proteico e l'output degli aminoacidi.

Insulina lispro ha un'azione rapida (inizio entro 15 minuti circa), e ciò permette la somministrazione più vicino ai pasti (entro 0-15 minuti) rispetto all'insulina regolare che deve essere somministrata 30-45 minuti prima del pasto. Dopo somministrazione sottocutanea di Humalog Mix25 si verifica un rapido inizio ed un picco precoce di attività di insulina lispro. Dopo un periodo di circa 15 ore dalla sua somministrazione, Humalog BASAL ha un profilo di attività che è molto simile a quello dell'insulina isofano.

Studi clinici con Humalog Mix25 in pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2 hanno dimostrato una iperglicemia postprandiale ridotta rispetto all'uso di Humulin 30/70. In un solo studio clinico ci fu un lieve aumento (0,38 mmol/l) dei livelli di glucosio nel sangue di notte (alle ore 3).

I profili farmacodinamici di Humalog Mix25 e BASAL sono illustrati nella figura qui sotto.



Il grafico sopra riportato raffigura la quantità di glucosio, in relazione al tempo, necessaria perché in un soggetto la concentrazione del glucosio nel sangue intero sia mantenuta intorno ai valori della glicemia a digiuno, ed è inoltre una rappresentazione dell'effetto, nel tempo, di queste insuline sul metabolismo del glucosio.

La risposta glucodinamica all'insulina lispro non è influenzata da un'insufficiente funzionalità renale od epatica. Le differenze glucodinamiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile, valutate durante una procedura di clamp glicemico, risultarono mantenute entro un'ampia variazione della funzionalità renale.

E' stato dimostrato che in base alla molarità l'insulina lispro è equipotente all'insulina umana, ma il suo effetto è più rapido e di durata più breve.

In due studi clinici crossover in aperto della durata di 8 mesi, pazienti affetti da diabete di tipo 2, mai trattati con insulina o già in trattamento giornalmente con una o due iniezioni di insulina, sono stati sottoposti per 4 mesi a trattamento con Humalog Mix25 (due volte al giorno associato a metformina) e insulina glargine (una volta al giorno associata a metformina) in una sequenza randomizzata. La tabella sottostante riporta le informazioni in dettaglio.

	Pazienti non pretrattati con insulina n = 78	**Pazienti pretrattati con insulina** n = 97
Dose totale media giornaliera di insulina all'endpoint	0,63 U/kg	0,42 U/kg
Riduzione dell'emoglobina A1c[1]	1,30% (valore basale medio = 8,7%)	1,00% (valore basale medio = 8,5%)
Riduzione della media delle glicemie combinate a due ore dal pasto della mattina e della sera	3,46 mM	2,48 mM
Riduzione della glicemia media a digiuno[1]	0,55 mM	0,65 mM
Incidenza dell'ipoglicemia all'endpoint	25%	25%
Incremento del peso corporeo[2]	2,33 kg	0,96 kg

[1] dall'inizio al termine del trattamento con Humalog Mix25
[2] in pazienti che sono stati randomizzati a ricevere Humalog Mix25 durante il primo periodo di crossover

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di insulina lispro indica che il composto viene rapidamente assorbito e raggiunge i livelli massimi nel sangue da 30 a 70 minuti dopo l'iniezione sottocutanea. I profili farmacocinetici della sospensione insulina lispro protamina sono consistenti con quelli di un'insulina ad azione intermedia come la I.

I profili farmacocinetici di Humalog Mix25 sono rappresentativi delle singole proprietà farmacocinetiche dei due componenti. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti con insufficienza renale, l'insulina lispro mantiene un assorbimento più rapido rispetto all'insulina umana solubile. Nei pazienti con diabete di tipo 2, entro un'ampia variazione della funzionalità renale, le differenze cinetiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile furono sostanzialmente mantenute e dimostrarono di essere indipendenti dalla funzionalità renale. Nei pazienti con insufficienza epatica l'insulina lispro conserva un assorbimento ed una eliminazione più rapidi rispetto all'insulina umana solubile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei test *in vitro*, comprendenti il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e gli effetti sulle cellule in sviluppo, insulina lispro ha avuto un comportamento molto vicino a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano inoltre che la dissociazione di insulina lispro dai recettori insulinici è equivalente a quella dell'insulina umana. Studi sulla tossicologia acuta, a un mese e a dodici mesi non hanno dato risultati significativi in merito alla tossicità.

Negli studi condotti su animali, insulina lispro non ha causato alterazione della fertilità, embriotossicità o teratogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Protamina solfato
m-cresolo (1,76 mg/ml)
Fenolo (0,80 mg/ml)

Glicerolo
Sodio fosfato bibasico $7H_2O$
Zinco ossido
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH a 7,0-7,8.

6.2 Incompatibilità

La miscelazione di Humalog Mix25 con le altre insuline non è stata studiata. In assenza di studi di incompatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

Penne preriempite non usate
3 anni.

Dopo il primo uso
28 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Penne preriempite non usate
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

Dopo il primo uso
Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non refrigerare. La penna preriempita non deve essere conservata con l'ago inserito.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

La sospensione è contenuta in cartucce di vetro flint tipo I, sigillate con chiusure a disco in alobutile e testine a stantuffo e chiuse saldamente con ghiere di alluminio. Dimeticone od emulsione di silicone possono essere stati impiegati per trattare il pistoncino della cartuccia e/o il vetro della cartuccia. Le cartucce da 3 ml sono sigillate in un dispositivo a penna per iniezione chiamato "KwikPen". Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5 penne Humalog Mix25 100 U/ml KwikPen da 3 ml.
2 x 5 penne Humalog Mix25 100 U/ml KwikPen da 3 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Immediatamente prima dell'uso, la penna KwikPen deve essere ruotata 10 volte tra i palmi delle mani e capovolta di 180° per 10 volte per risospenderne il contenuto fino a che l'insulina non appare uniformemente torbida o lattescente. Se ciò non accade, ripetere il suddetto procedimento fino a che i componenti risultino essere miscelati. Le cartucce sono provviste di una piccola biglia di vetro che agevola il mescolamento. Non agitare con forza, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può compromettere la corretta misurazione della dose.

Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato.

Manipolazione della penna preriempita

Prima di usare la penna KwikPen deve essere letto attentamente il manuale di istruzioni per l'uso accluso al foglio illustrativo. La penna KwikPen deve essere usata come raccomandato nel manuale di istruzioni per l'uso.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/033	5 penne Humalog Mix25 100 U/ml KwikPen da 3 ml
EU/1/96/007/034	2 x 5 penne Humalog Mix25 100 U/ml KwikPen da 3 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Aprile 1996
Data dell'ultimo rinnovo: 30 Aprile 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog Mix50 100 U/ml KwikPen, sospensione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Humalog Mix50 è una sospensione bianca, sterile.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Un ml contiene 100 U (equivalenti a 3,5 mg) di insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. coli*). Ogni confezione contiene 3 ml equivalenti a 300 U di insulina lispro.

Humalog Mix50 è costituito da un 50% di soluzione di insulina lispro e da un 50% di sospensione di insulina lispro protamina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Humalog Mix50 è indicato per il trattamento dei pazienti con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio deve essere determinato dal medico secondo le necessità del paziente.

Humalog Mix50 può essere somministrato subito prima dei pasti. Se necessario, Humalog Mix50 può essere somministrato anche subito dopo i pasti. Humalog Mix50 deve essere somministrato solo mediante iniezione sottocutanea. In nessun caso Humalog Mix50 deve essere somministrato per via endovenosa.

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog Mix50 per via sottocutanea è necessario assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno. Dopo l'iniezione, la sede cutanea non deve essere massaggiata. I pazienti devono essere istruiti ad usare le tecniche d'iniezione appropriate.

Dopo somministrazione sottocutanea di Humalog Mix50, si verifica un rapido inizio ed un picco precoce di attività di Humalog. Questo fa si che Humalog Mix50 possa essere somministrato molto vicino ai pasti. La durata di azione della sospensione insulina lispro protamina (BASAL), costituente di Humalog Mix50, è simile a quella dell'insulina isofano.

La durata di azione di qualsiasi insulina può variare notevolmente in diversi individui o, nello stesso individuo, in diverse occasioni. Come con tutti i preparati insulinici, la durata d'azione di Humalog Mix50 dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipoglicemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In nessun caso Humalog Mix50 deve essere somministrato per via endovenosa.

Il trasferimento di un paziente in terapia insulinica ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, isofano, lenta, ecc.), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto all'insulina di origine animale) possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio.

Condizioni che possono determinare i sintomi premonitori dell'ipoglicemia differenti o meno evidenti comprendono la lunga durata del diabete, l'intensificazione della terapia insulinica, la neuropatia diabetica o l'uso di farmaci come i beta-bloccanti.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento da insulina di origine animale ad insulina umana, hanno riferito che i sintomi premonitori dell'evento erano meno evidenti o differenti da quelli riscontrati durante il trattamento con l'insulina precedentemente utilizzata. Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di conoscenza, coma o morte.

L'impiego di dosaggi inadeguati o la sospensione del trattamento, specie nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, può portare ad iperglicemia o a chetoacidosi diabetica, due condizioni potenzialmente letali.

Il fabbisogno di insulina può diminuire in presenza di insufficienza renale. Il fabbisogno di insulina può diminuire nei pazienti con insufficienza epatica a causa della ridotta gluconeogenesi e del diminuito catabolismo dell'insulina; comunque, nei pazienti con insufficienza epatica cronica, un aumento nella resistenza all'insulina può portare ad un incremento del fabbisogno insulinico.

Il fabbisogno di insulina può aumentare nel corso di malattie o disturbi emotivi.

Un aggiustamento del dosaggio dell'insulina può anche essere necessario se il paziente incrementa la sua attività fisica o cambia la sua dieta abituale. L'esercizio fisico effettuato immediatamente dopo l'assunzione di un pasto può aumentare il rischio di ipoglicemia.

La somministrazione di insulina lispro ai bambini di età inferiore ai 12 anni deve essere presa in considerazione solo in caso sia atteso un beneficio superiore a quello derivante dall'impiego di insulina regolare.

<u>Uso di Humalog Mix50 in associazione a pioglitazone</u>
Quando il pioglitazone è stato usato in associazione ad insulina, sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Ciò deve essere tenuto presente nel caso in cui venga preso in considerazione il trattamento con l'associazione di pioglitazone e Humalog Mix50. Se viene usata questa associazione, i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento del peso corporeo ed edema. Se si verifica un qualsiasi peggioramento dei sintomi cardiaci, il pioglitazone deve essere interrotto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il fabbisogno di insulina può aumentare per effetto della contemporanea somministrazione di sostanze con attività iperglicemizzante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo ed i beta$_2$-agonisti (così come salbutamolo, terbutalina, ritodrina).

Il fabbisogno di insulina può diminuire per la contemporanea somministrazione di sostanze con attività ipoglicemizzante come, ad esempio, gli ipoglicemizzanti orali, i salicilati (ad esempio l'acido acetilsalicilico), gli antibiotici sulfamidici, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, i beta-bloccanti, l'octreotide o l'alcool.

La miscelazione di Humalog Mix50 con altre insuline non è stata studiata.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog Mix50 KwikPen (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

I dati su un numero ampio di donne in gravidanza esposte al farmaco non mostrano alcun effetto avverso dell'insulina lispro sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle con diabete mellito insulino-dipendente. Il fabbisogno di insulina generalmente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre. Le pazienti diabetiche devono informare il loro medico nel caso in cui si trovino in stato di gravidanza o la stiano pianificando. Una attenta verifica del controllo del glucosio, così come dello stato di salute generale, è un requisito essenziale nelle donne incinta che hanno il diabete.

Le pazienti diabetiche che stanno allattando possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina e/o della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (per esempio guidare un autoveicolo od utilizzare macchinari).

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando, e ciò è particolarmente importante in coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei segni premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In tali circostanze deve essere valutata l'opportunità di porsi alla guida.

4.8 Effetti indesiderati

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di conoscenza e, in casi estremi, a morte. Non è riportata nessuna frequenza specifica per l'ipoglicemia, poiché l'ipoglicemia è il risultato sia della dose di insulina che di altri fattori, come ad esempio il regime dietetico e l'attività fisica del paziente.

L'allergia locale nei pazienti è comune (da 1/100 a <1/10). Arrossamento, edema e prurito possono manifestarsi nella sede dell'iniezione di insulina. Queste manifestazioni scompaiono generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In certi casi, tali manifestazioni possono essere

imputabili a fattori diversi dall'insulina come sostanze irritanti presenti nel prodotto usato per disinfettare la cute o ad una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione. L'allergia sistemica che è rara (da 1/10.000 a <1/1.000), ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea in tutto il corpo, dispnea, respiro superficiale, diminuzione della pressione sanguigna, tachicardia, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente.

La lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione non è comune (da 1/1.000 a <1/100).

Con la terapia insulinica sono stati riportati casi di edema, in particolare quando un precedente scarso controllo metabolico è stato migliorato da una intensificata terapia insulinica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poichè le concentrazioni sieriche del glucosio sono il risultato di interazioni complesse tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici L'ipoglicemia può verificarsi come risultato di un eccesso dell'attività insulinica in relazione all'apporto alimentare e al dispendio energetico.

L'ipoglicemia può associarsi a stanchezza, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione fredda e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio, zucchero o prodotti zuccherati.

La correzione dell'ipoglicemia di grado moderato può essere ottenuta con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea di glucagone, seguita dall'assunzione di carboidrati per via orale non appena le condizioni del paziente lo consentano. I soggetti che non rispondono al glucagone devono ricevere una soluzione di glucosio per via endovenosa.

Se il paziente è in coma ipoglicemico, il glucagone deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Comunque, se il glucagone non è disponibile o se il paziente non risponde alla somministrazione di glucagone, devono essere somministrate soluzioni di glucosio per via endovenosa. Il paziente dovrà consumare un pasto non appena avrà ripreso conoscenza.

Poiché l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un'apparente guarigione clinica, può essere necessario mantenere sotto osservazione il paziente e fare assumere molti carboidrati.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

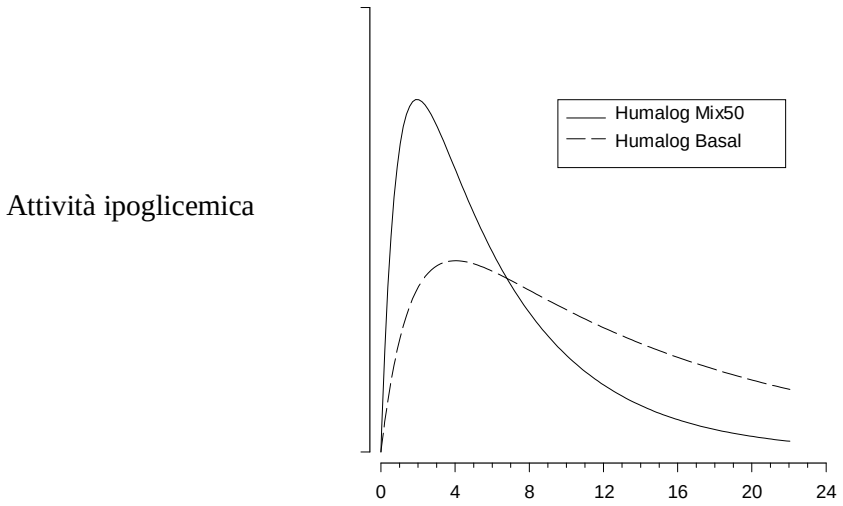
5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Humalog Mix50 è una sospensione premiscelata costituita da insulina lispro (analogo dell'insulina umana ad azione rapida) e da una sospensione di insulina lispro protamina (analogo dell'insulina umana ad azione intermedia).
Codice ATC: A10AD04.

La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

Inoltre, l'insulina esercita diverse attività anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e l'uptake degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi, il catabolismo proteico e l'output degli aminoacidi.

Insulina lispro ha un'azione rapida (inizio entro 15 minuti circa), e ciò permette la somministrazione più vicino ai pasti (entro 0-15 minuti) rispetto all'insulina regolare che deve essere somministrata 30-45 minuti prima del pasto. Dopo somministrazione sottocutanea di Humalog Mix50 si verifica un rapido inizio ed un picco precoce di attività di insulina lispro. Dopo un periodo di circa 15 ore dalla sua somministrazione, Humalog BASAL ha un profilo di attività che è molto simile a quello dell'insulina isofano. I profili farmacodinamici di Humalog Mix50 e BASAL sono illustrati nella figura qui sotto.



Il grafico sopra riportato raffigura la quantità di glucosio, in relazione al tempo, necessaria perché in un soggetto la concentrazione del glucosio nel sangue intero sia mantenuta intorno ai valori della glicemia a digiuno, ed è inoltre una rappresentazione dell'effetto, nel tempo, di queste insuline sul metabolismo del glucosio.

La risposta glucodinamica all'insulina lispro non è influenzata da un'insufficiente funzionalità renale od epatica. Le differenze glucodinamiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile, valutate durante una procedura di clamp glicemico, risultarono mantenute entro un'ampia variazione della funzionalità renale.

E' stato dimostrato che in base alla molarità l'insulina lispro è equipotente all'insulina umana, ma il suo effetto è più rapido e di durata più breve.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di insulina lispro indica che il composto viene rapidamente assorbito e raggiunge i livelli massimi nel sangue da 30 a 70 minuti dopo l'iniezione sottocutanea. I profili farmacocinetici della sospensione insulina lispro protamina sono consistenti con quelli di un'insulina ad azione intermedia come la I.

I profili farmacocinetici di Humalog Mix50 sono rappresentativi delle singole proprietà farmacocinetiche dei due componenti. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti con insufficienza renale, l'insulina lispro mantiene un assorbimento più rapido rispetto all'insulina umana solubile. Nei pazienti con diabete di tipo 2, entro un'ampia variazione della funzionalità renale, le differenze cinetiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile furono sostanzialmente mantenute e dimostrarono di essere indipendenti dalla funzionalità renale. Nei pazienti con insufficienza epatica l'insulina lispro conserva un assorbimento ed una eliminazione più rapidi rispetto all'insulina umana solubile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei test *in vitro*, comprendenti il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e gli effetti sulle cellule in sviluppo, insulina lispro ha avuto un comportamento molto vicino a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano inoltre che la dissociazione di insulina lispro dai recettori insulinici è equivalente a quella dell'insulina umana. Studi sulla tossicologia acuta, a un mese e a dodici mesi non hanno dato risultati significativi in merito alla tossicità.

Negli studi condotti su animali, insulina lispro non ha causato alterazione della fertilità, embriotossicità o teratogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Protamina solfato
m-cresolo (2,20 mg/ml)
Fenolo (1,00 mg/ml)
Glicerolo
Sodio fosfato bibasico $7H_2O$
Zinco ossido
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH a 7,0-7,8.

6.2 Incompatibilità

La miscelazione di Humalog Mix50 con le altre insuline non è stata studiata. In assenza di studi di incompatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

Penne preriempite non usate
3 anni.

Dopo il primo uso
28 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Penne preriempite non usate
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

Dopo il primo uso

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non refrigerare. La penna preriempita non deve essere conservata con l'ago inserito.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

La sospensione è contenuta in cartucce di vetro flint tipo I, sigillate con chiusure a disco in alobutile e testine a stantuffo e chiuse saldamente con ghiere di alluminio. Dimeticone od emulsione di silicone possono essere stati impiegati per trattare il pistoncino della cartuccia e/o il vetro della cartuccia. Le cartucce da 3 ml sono sigillate in un dispositivo a penna per iniezione, chiamato "KwikPen". Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

E'possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5 penne Humalog Mix50 100 U/ml KwikPen da 3 ml.
2 x 5 penne Humalog Mix50 100 U/ml KwikPen da 3 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Immediatamente prima dell'uso, la penna KwikPen deve essere ruotata 10 volte tra i palmi delle mani e capovolta di 180° per 10 volte per risospenderne il contenuto fino a che l'insulina non appare uniformemente torbida o lattescente. Se ciò non accade, ripetere il suddetto procedimento fino a che i componenti risultino essere miscelati. Le cartucce sono provviste di una piccola biglia di vetro che agevola il mescolamento. Non agitare con forza, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può compromettere la corretta misurazione della dose.

Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato.

Manipolazione della penna preriempita

Prima di usare la penna KwikPen deve essere letto attentamente il manuale di istruzioni per l'uso accluso al foglio illustrativo. La penna KwikPen deve essere usata come raccomandato nel manuale di istruzioni per l'uso.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/035	5 penne Humalog Mix50 100 U/ml KwikPen da 3 ml
EU/1/96/007/036	2 x 5 penne Humalog Mix50 100 U/ml KwikPen da 3 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Aprile 1996
Data dell'ultimo rinnovo: 30 Aprile 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen, sospensione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Humalog BASAL è una sospensione bianca, sterile.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Un ml contiene 100 U (equivalenti a 3,5 mg) di insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. coli*). Ogni confezione contiene 3 ml equivalenti a 300 U di insulina lispro.

Humalog BASAL è costituito da una sospensione di insulina lispro protamina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Humalog BASAL è indicato per il trattamento dei pazienti con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il dosaggio deve essere determinato dal medico secondo le necessità del paziente.

Humalog BASAL può essere somministrato insieme ad Humalog. Humalog BASAL deve essere somministrato solo mediante iniezione sottocutanea. In nessun caso Humalog BASAL deve essere somministrato per via endovenosa.

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog BASAL per via sottocutanea è necessario assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno. Dopo l'iniezione, la sede cutanea non deve essere massaggiata. I pazienti devono essere istruiti ad usare le tecniche d'iniezione appropriate.

Dopo un periodo di circa 15 ore dalla sua somministrazione, Humalog BASAL ha un profilo di attività che è molto simile a quello dell'insulina isofano. La durata di azione di qualsiasi insulina può variare notevolmente in diversi individui o, nello stesso individuo, in diverse occasioni. Come con tutti i preparati insulinici, la durata d'azione di Humalog BASAL dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipoglicemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In nessun caso Humalog BASAL deve essere somministrato per via endovenosa.

Il trasferimento di un paziente in terapia insulinica ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, isofano, lenta, ecc.), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto all'insulina di origine animale) possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio.

Condizioni che possono determinare i sintomi premonitori dell'ipoglicemia differenti o meno evidenti comprendono la lunga durata del diabete, l'intensificazione della terapia insulinica, la neuropatia diabetica o l'uso di farmaci come i beta-bloccanti.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento da insulina di origine animale ad insulina umana, hanno riferito che i sintomi premonitori dell'evento erano meno evidenti o differenti da quelli riscontrati durante il trattamento con l'insulina precedentemente utilizzata. Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di conoscenza, coma o morte.

L'impiego di dosaggi inadeguati o la sospensione del trattamento, specie nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, può portare ad iperglicemia o a chetoacidosi diabetica, due condizioni potenzialmente letali.

Il fabbisogno di insulina può diminuire in presenza di insufficienza renale. Il fabbisogno di insulina può diminuire nei pazienti con insufficienza epatica a causa della ridotta gluconeogenesi e del diminuito catabolismo dell'insulina; comunque, nei pazienti con insufficienza epatica cronica, un aumento nella resistenza all'insulina può portare ad un incremento del fabbisogno insulinico.

Il fabbisogno di insulina può aumentare nel corso di malattie o disturbi emotivi.

Un aggiustamento del dosaggio dell'insulina può anche essere necessario se il paziente incrementa la sua attività fisica o cambia la sua dieta abituale. L'esercizio fisico effettuato immediatamente dopo l'assunzione di un pasto può aumentare il rischio di ipoglicemia.

La somministrazione di insulina lispro ai bambini di età inferiore ai 12 anni deve essere presa in considerazione solo in caso sia atteso un beneficio superiore a quello derivante dall'impiego di insulina regolare.

Uso di Humalog BASAL in associazione a pioglitazone
Quando il pioglitazone è stato usato in associazione ad insulina, sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Ciò deve essere tenuto presente nel caso in cui venga preso in considerazione il trattamento con l'associazione di pioglitazone e Humalog BASAL. Se viene usata questa associazione, i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento del peso corporeo ed edema. Se si verifica un qualsiasi peggioramento dei sintomi cardiaci, il pioglitazone deve essere interrotto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il fabbisogno di insulina può aumentare per effetto della contemporanea somministrazione di sostanze con attività iperglicemizzante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo ed i beta$_2$-agonisti (così come salbutamolo, terbutalina, ritodrina).

Il fabbisogno di insulina può diminuire per la contemporanea somministrazione di sostanze con attività ipoglicemizzante come, ad esempio, gli ipoglicemizzanti orali, i salicilati (ad esempio l'acido acetilsalicilico), gli antibiotici sulfamidici, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, i beta-bloccanti, l'octreotide o l'alcool.

La miscelazione di Humalog BASAL con altre insuline non è stata studiata.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

I dati su un numero ampio di donne in gravidanza esposte al farmaco non mostrano alcun effetto avverso dell'insulina lispro sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle con diabete mellito insulino-dipendente. Il fabbisogno di insulina generalmente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre. Le pazienti diabetiche devono informare il loro medico nel caso in cui si trovino in stato di gravidanza o la stiano pianificando. Una attenta verifica del controllo del glucosio, così come dello stato di salute generale, è un requisito essenziale nelle donne incinta che hanno il diabete.

Le pazienti diabetiche che stanno allattando possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina e/o della dieta.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (per esempio guidare un autoveicolo od utilizzare macchinari).

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando, e ciò è particolarmente importante in coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei segni premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In tali circostanze deve essere valutata l'opportunità di porsi alla guida.

4.8 Effetti indesiderati

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di conoscenza e, in casi estremi, a morte. Non è riportata nessuna frequenza specifica per l'ipoglicemia, poiché l'ipoglicemia è il risultato sia della dose di insulina che di altri fattori, come ad esempio il regime dietetico e l'attività fisica del paziente.

L'allergia locale nei pazienti è comune (da 1/100 a <1/10). Arrossamento, edema e prurito possono manifestarsi nella sede dell'iniezione di insulina. Queste manifestazioni scompaiono generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In certi casi, tali manifestazioni possono essere imputabili a fattori diversi dall'insulina come sostanze irritanti presenti nel prodotto usato per

disinfettare la cute o ad una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione. L'allergia sistemica che è rara (da 1/10.000 a <1/1.000), ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea in tutto il corpo, dispnea, respiro superficiale, diminuzione della pressione sanguigna, tachicardia, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente.

La lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione non è comune (da 1/1.000 a <1/100).

Con la terapia insulinica sono stati riportati casi di edema, in particolare quando un precedente scarso controllo metabolico è stato migliorato da una intensificata terapia insulinica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poichè le concentrazioni sieriche del glucosio sono il risultato di interazioni complesse tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici. L'ipoglicemia può verificarsi come risultato di un eccesso dell'attività insulinica in relazione all'apporto alimentare e al dispendio energetico.

L'ipoglicemia può associarsi a stanchezza, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione fredda e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio, zucchero o prodotti zuccherati.

La correzione dell'ipoglicemia di grado moderato può essere ottenuta con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea di glucagone, seguita dall'assunzione di carboidrati per via orale non appena le condizioni del paziente lo consentano. I soggetti che non rispondono al glucagone devono ricevere una soluzione di glucosio per via endovenosa.

Se il paziente è in coma ipoglicemico, il glucagone deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Comunque, se il glucagone non è disponibile o se il paziente non risponde alla somministrazione di glucagone, devono essere somministrate soluzioni di glucosio per via endovenosa. Il paziente dovrà consumare un pasto non appena avrà ripreso conoscenza.

Poiché l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un'apparente guarigione clinica, può essere necessario mantenere sotto osservazione il paziente e fare assumere molti carboidrati.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analogo dell'insulina umana ad azione intermedia. Codice ATC: A10AC04.

La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

Inoltre, l'insulina esercita diverse attività anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e l'uptake degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi, il catabolismo proteico e l'output degli aminoacidi.

Dopo un periodo di circa 15 ore dalla sua somministrazione, Humalog BASAL ha un profilo di attività che è molto simile a quello dell'insulina isofano.

La risposta glucodinamica all'insulina lispro non è influenzata da un'insufficiente funzionalità renale od epatica. Le differenze glucodinamiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile, valutate durante una procedura di clamp glicemico, risultarono mantenute entro un'ampia variazione della funzionalità renale.

E' stato dimostrato che in base alla molarità l'insulina lispro è equipotente all'insulina umana, ma il suo effetto è più rapido e di durata più breve.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Humalog BASAL ha un tempo di assorbimento prolungato, determinando una concentrazione massima di insulina circa 6 ore dopo la somministrazione. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio.

Nei pazienti con insufficienza renale, l'insulina lispro mantiene un assorbimento più rapido rispetto all'insulina umana solubile. Nei pazienti con diabete di tipo 2, entro un'ampia variazione della funzionalità renale, le differenze cinetiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile furono sostanzialmente mantenute e dimostrarono di essere indipendenti dalla funzionalità renale. Nei pazienti con insufficienza epatica l'insulina lispro conserva un assorbimento ed una eliminazione più rapidi rispetto all'insulina umana solubile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei test *in vitro*, comprendenti il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e gli effetti sulle cellule in sviluppo, insulina lispro ha avuto un comportamento molto vicino a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano inoltre che la dissociazione di insulina lispro dai recettori insulinici è equivalente a quella dell'insulina umana. Studi sulla tossicologia acuta, a un mese e a dodici mesi non hanno dato risultati significativi in merito alla tossicità.

Negli studi condotti su animali, insulina lispro non ha causato alterazione della fertilità, embriotossicità o teratogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Protamina solfato
m-cresolo (1,76 mg/ml)
Fenolo (0,80 mg/ml)
Glicerolo
Sodio fosfato bibasico $7H_2O$
Zinco ossido
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH a 7,0-7,8.

6.2 Incompatibilità

La miscelazione di Humalog BASAL con le altre insuline non è stata studiata. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di Humalog.

6.3 Periodo di validità

Penne preriempite non usate
2 anni.

Dopo il primo uso
21 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Penne preriempite non usate
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

Dopo il primo uso
Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non refrigerare. La penna preriempita non deve essere conservata con l'ago inserito.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

La sospensione è contenuta in cartucce di vetro flint tipo I, sigillate con chiusure a disco in alobutile e testine a stantuffo e chiuse saldamente con ghiere di alluminio. Dimeticone od emulsione di silicone possono essere stati impiegati per trattare il pistoncino della cartuccia e/o il vetro della cartuccia. Le cartucce da 3 ml sono sigillate in un dispositivo a penna per iniezione, chiamato "KwikPen". Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5 penne Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen da 3 ml.
2 x 5 penne Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen da 3 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Immediatamente prima dell'uso, la penna KwikPen deve essere ruotata 10 volte tra i palmi delle mani e capovolta di 180° per 10 volte per risospenderne il contenuto fino a che l'insulina non appare uniformemente torbida o lattescente. Se ciò non accade, ripetere il suddetto procedimento fino a che i componenti risultino essere miscelati. Le cartucce sono provviste di una piccola biglia di vetro che agevola il mescolamento. Non agitare con forza, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può compromettere la corretta misurazione della dose.

Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato.

Manipolazione della penna preriempita

Prima di usare la penna KwikPen deve essere letto attentamente il manuale di istruzioni per l'uso accluso al foglio illustrativo. La penna KwikPen deve essere usata come raccomandato nel manuale di istruzioni per l'uso.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/037	5 penne Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen da 3 ml.
EU/1/96/007/038	2 x 5 penne Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen da 3 ml.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Aprile 1996
Data dell'ultimo rinnovo: 30 Aprile 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog 200 unità/ml, soluzione iniettabile in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un ml di soluzione contiene 200 unità (equivalenti a 6,9 mg) di insulina lispro*. Ogni penna contiene 600 unità di insulina lispro in 3 ml di soluzione.

* originato da tecnologia del DNA ricombinante prodotto in *E. coli*
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile. KwikPen.
Soluzione chiara, senza colore, acquosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di adulti con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio. Humalog 200 unità/ml KwikPen è indicato inoltre nella stabilizzazione iniziale del diabete mellito.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
Il dosaggio deve essere determinato dal medico secondo le necessità del paziente.

Humalog può essere somministrato subito prima dei pasti. Se necessario Humalog può essere somministrato anche subito dopo i pasti.

Humalog somministrato per via sottocutanea agisce più rapidamente e la durata d'azione è minore (2-5 ore) rispetto all'insulina regolare. Questa rapida comparsa dell'attività fa sì che l'iniezione di Humalog possa essere somministrata molto vicino ai pasti. La durata di azione di qualsiasi insulina può variare notevolmente da un individuo ad un altro o, nello stesso individuo, in tempi diversi. Indipendentemente dalla sede d'iniezione permane una comparsa di attività più veloce rispetto all'insulina umana solubile. La durata d'azione di Humalog dipende dalla dose, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

Humalog può essere usato in associazione ad un'insulina ad azione prolungata o a sulfoniluree orali, secondo il parere del medico.

Humalog 100 unità/ml KwikPen e Humalog 200 unità/ml KwikPen
Humalog KwikPen è disponibile in 2 concentrazioni. Per ambedue, la dose necessaria è misurata in unità. Ambedue le penne preriempite, Humalog 100 unità/ml KwikPen e Humalog 200 unità/ml KwikPen erogano da 1 a 60 unità in dosi di 1 unità per singola iniezione. Il contatore della dose mostra il numero delle unità indipendentemente dalla concentrazione e **nessuna** conversione del dosaggio deve essere fatta quando si trasferisce un paziente ad una nuova concentrazione.
Humalog 200 unità/ml KwikPen deve essere riservata al trattamento di pazienti con diabete che richiedono dosi giornaliere superiori alle 20 unità di insulina ad azione rapida. La soluzione di insulina

lispro contenente 200 unità/ml non deve essere prelevata dalla penna preriempita (la KwikPen) o mescolata con ogni altro tipo di insulina (vedere il paragrafo 4.4 ed il paragrafo 6.2).

Popolazioni speciali

Compromissione renale
Il fabbisogno di insulina può diminuire nei pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica
Il fabbisogno di insulina può diminuire nei pazienti con compromissione epatica a causa della ridotta gluconeogenesi e del diminuito catabolismo dell'insulina; comunque, nei pazienti con compromissione epatica cronica, un aumento nella resistenza all'insulina può portare ad un incremento del fabbisogno insulinico.

Metodo di somministrazione
Humalog soluzione iniettabile deve essere somministrato per via sottocutanea.

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome.Si deve alternare a rotazione la sede di iniezione, in modo tale che la stessa sede non venga usata con una frequenza maggiore di una volta al mese circa.

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog per via sottocutanea è necessario assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno. Dopo l'iniezione, la sede cutanea non deve essere massaggiata. I pazienti devono essere istruiti ad usare le tecniche d'iniezione appropriate.

Non usare Humalog 200 unità/ml KwikPen soluzione iniettabile in una pompa per l'infusione d'insulina.

Non usare Humalog 200 unità/ml KwikPen soluzione iniettabile per via endovenosa.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipoglicemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Trasferimento di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina.
Il trasferimento di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, isofano, lenta, ecc.), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto all'insulina di origine animale) possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio. Per le insuline ad azione rapida, qualsiasi paziente in trattamento anche con insulina basale deve ottimizzare il dosaggio di entrambe le insuline per ottenere un controllo del glucosio durante l'intera giornata, in particolare di notte e a digiuno.

Ipoglicemia e iperglicemia

Condizioni che possono determinare i sintomi premonitori dell'ipoglicemia differenti o meno evidenti comprendono la lunga durata del diabete, l'intensificazione della terapia insulinica, la neuropatia diabetica o l'uso di medicinali come i beta-bloccanti.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento da insulina di origine animale ad insulina umana, hanno riferito che i sintomi premonitori dell'ipoglicemia erano meno evidenti o differenti da quelli riscontrati durante il trattamento con l'insulina precedentemente utilizzata. Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di conoscenza, coma o morte.

L'impiego di dosaggi inadeguati o la sospensione del trattamento, specie nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, può portare ad iperglicemia o a chetoacidosi diabetica, due condizioni potenzialmente letali.

Fabbisogno d'insulina e aggiustamento del dosaggio
Il fabbisogno di insulina può aumentare nel corso di malattie o disturbi emotivi.
Un aggiustamento del dosaggio dell'insulina può anche essere necessario se il paziente incrementa la sua attività fisica o cambia la sua dieta abituale. L'esercizio fisico effettuato immediatamente dopo l'assunzione di un pasto può aumentare il rischio di ipoglicemia. Una conseguenza della farmacodinamica degli analoghi dell'insulina ad azione rapida è che, se si verifica ipoglicemia, questa può avvenire più precocemente dopo l'iniezione rispetto all'insulina umana solubile.

Uso di Humalog in associazione a pioglitazone
Quando il pioglitazone è stato usato in associazione ad insulina, sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Ciò deve essere tenuto presente nel caso in cui venga preso in considerazione il trattamento con l'associazione di pioglitazone e Humalog. Se viene usata questa associazione, i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento del peso corporeo ed edema. Se si verifica un qualsiasi peggioramento dei sintomi cardiaci, il pioglitazone deve essere interrotto.

Evitare errori terapeutici quando si usa insulina lispro (200 unità/ml) in penne preriempite
La soluzione iniettabile di insulina lispro contenente 200 nità/ml non deve essere trasferita dalla penna preriempita KwikPen ad una siringa. La scala graduata sulla siringa per insulina non indicherà la dose corretta. Il risultante sovradosaggio può causare grave ipoglicemia. La soluzione iniettabile di insulina lispro che contiene 200 unità/ml non deve essere trasferita dalla KwikPen a un qualsiasi altro dispositivo di somministrazione di insulina, incluse le pompe per infusione di insulina.
I pazienti devono essere istruiti a controllare sempre l'etichetta prima di ogni iniezione per evitare eventuali miscelazioni tra le due differenti concentrazioni di Humalog come di altri prodotti contenenti insulina.

Eccipienti
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, in altre parole è essenzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il fabbisogno di insulina può aumentare per la contemporanea somministrazione di medicinali con attività iperglicemizzante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo, i beta$_2$-agonisti (come ritodrina, salbutamolo, terbutalina).

Il fabbisogno di insulina può diminuire per la contemporanea somministrazione di medicinali con attività ipoglicemizzante come gli ipoglicemizzanti orali, i salicilati (come ad esempio l'acido acetilsalicilico), gli antibiotici sulfamidici, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, i beta-bloccanti, l'octreotide o l'alcool.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri medicinali in aggiunta ad Humalog 200 unità/ml KwikPen (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
I dati su un numero ampio di donne in gravidanza esposte al farmaco non mostrano alcun effetto avverso dell'insulina lispro sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle con diabete mellito insulino-dipendente. Il fabbisogno di insulina generalmente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre. Le pazienti diabetiche devono informare il loro medico nel caso in cui si trovino in stato di gravidanza o la stiano pianificando. Una attenta verifica del controllo del glucosio, così come dello stato di salute generale, è un requisito essenziale nelle donne incinta che hanno il diabete.

Allattamento al seno
Le pazienti diabetiche che stanno allattando possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina e/o della dieta.

Fertilità
Negli studi condotti su animali, insulina lispro non ha causato alterazione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (per esempio guidare un autoveicolo od utilizzare macchinari).

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante in coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei segni premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In tali circostanze l'opportunità di porsi alla guida deve essere valutata.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
L'ipoglicemia è la più frequente reazione avversa conseguente alla terapia con insulina lispro cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di conoscenza e, in casi estremi, a morte. Non è riportata nessuna frequenza specifica per l'ipoglicemia, poiché l'ipoglicemia è il risultato sia della dose di insulina che di altri fattori, come ad esempio il regime dietetico e l'attività fisica del paziente.

Tabella delle reazioni avverse
Le seguenti reazioni avverse correlate provenienti dagli studi clinici sono riportate di seguito suddivise secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e in base all'incidenza decrescente (molto comune: ≥1/10; comune: da ≥1/100 a <1/10; non comune: da ≥1/1.000 a <1/100; raro: da ≥1/10.000 a <1/1.000; molto raro: <1/10.000).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per Sistemi e Organi MedDRA	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Raro**	**Molto raro**
Disturbi del sistema immunitario					
Reazioni allergiche locali		X			
Reazioni allergiche sistemiche				X	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					
Lipodistrofia			X		

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Allergia locale
L'allergia locale nei pazienti è comune. Arrossamento, edema e prurito possono manifestarsi nella sede dell'iniezione di insulina. Queste manifestazioni scompaiono generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In certi casi, tali manifestazioni possono essere imputabili a fattori diversi dall'insulina, come sostanze irritanti presenti nel prodotto usato per disinfettare la cute o ad una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione.

Allergia sistemica
L'allergia sistemica che è rara, ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea in tutto il corpo, dispnea, respiro superficiale, diminuzione della pressione sanguigna, tachicardia, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente.

Lipodistrofia
La lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione non è comune.

Edema
Con la terapia insulinica sono stati riportati casi di edema, in particolare quando un precedente scarso controllo metabolico è stato migliorato da una intensificata terapia insulinica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poichè le concentrazioni sieriche del glucosio sono il risultato di interazioni complesse tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici. L'ipoglicemia può verificarsi come conseguenza di un eccesso dell'attività insulinica in relazione all'apporto alimentare e al dispendio energetico.

L'ipoglicemia può associarsi a stanchezza, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione fredda e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio, zucchero o prodotti zuccherati.

La correzione dell'ipoglicemia di grado moderato può essere ottenuta con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea di glucagone, seguita dall'assunzione di carboidrati per via orale non appena le condizioni del paziente lo consentano. I soggetti che non rispondono al glucagone devono ricevere una soluzione di glucosio per via endovenosa.

Se il paziente è in coma ipoglicemico, il glucagone deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Comunque, se il glucagone non è disponibile o se il paziente non risponde alla somministrazione di glucagone, devono essere somministrate soluzioni di glucosio per via endovenosa. Il paziente dovrà consumare un pasto non appena avrà ripreso conoscenza.

Poiché l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un'apparente guarigione clinica, può essere necessario mantenere sotto osservazione il paziente e fare assumere molti carboidrati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci usati nel diabete, insuline ed analoghi per iniezione, ad azione rapida. Codice ATC: A10AB04

La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

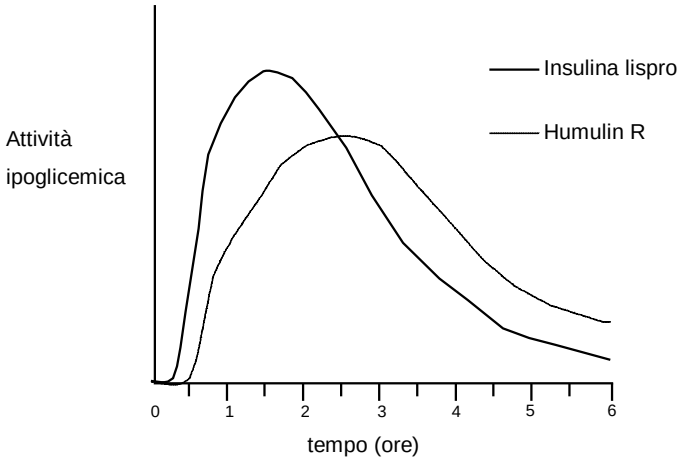
Inoltre l'insulina esercita diverse attività anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e l'uptake degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi, il catabolismo proteico e l'output degli aminoacidi.

Insulina lispro ha un'azione rapida (inizio entro 15 minuti circa), e ciò permette la somministrazione più vicino ai pasti (entro 0-15 minuti) rispetto all'insulina regolare che deve essere somministrata 30-45 minuti prima del pasto. Insulina lispro agisce più rapidamente ed ha una durata d'azione più breve (2-5 ore) rispetto all'insulina regolare.

Studi clinici con l'insulina lispro in pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2 hanno dimostrato una iperglicemia postprandiale ridotta rispetto all'uso di insulina umana solubile.

L'andamento temporale dell'azione di insulina lispro può variare da un individuo all'altro o, in tempi diversi, nello stesso individuo e dipende dalla dose, dalla sede di iniezione, dal flusso ematico, dalla temperatura corporea e dall'attività fisica. Il profilo tipico di attività successivo alla iniezione sottocutanea viene illustrato qui sotto.

Figura 1:



Il grafico sopra riportato (figura 1) raffigura la quantità di glucosio, in relazione al tempo, necessaria perché in un soggetto la concentrazione del glucosio nel sangue intero sia mantenuta intorno ai valori della glicemia a digiuno, ed è inoltre una rappresentazione dell'effetto, nel tempo, di queste insuline (100 unità/ml) sul metabolismo del glucosio.

Gli effetti farmacodinamici dell'insulina lispro 200 unità/ml soluzione iniettabile sono stati simili a quelli di insulina lispro 100 unità/ml soluzione iniettabile dopo somministrazione per via sottocutanea di una singola dose di 20 unità in soggetti sani come mostrato nel grafico sotto (figura 2).

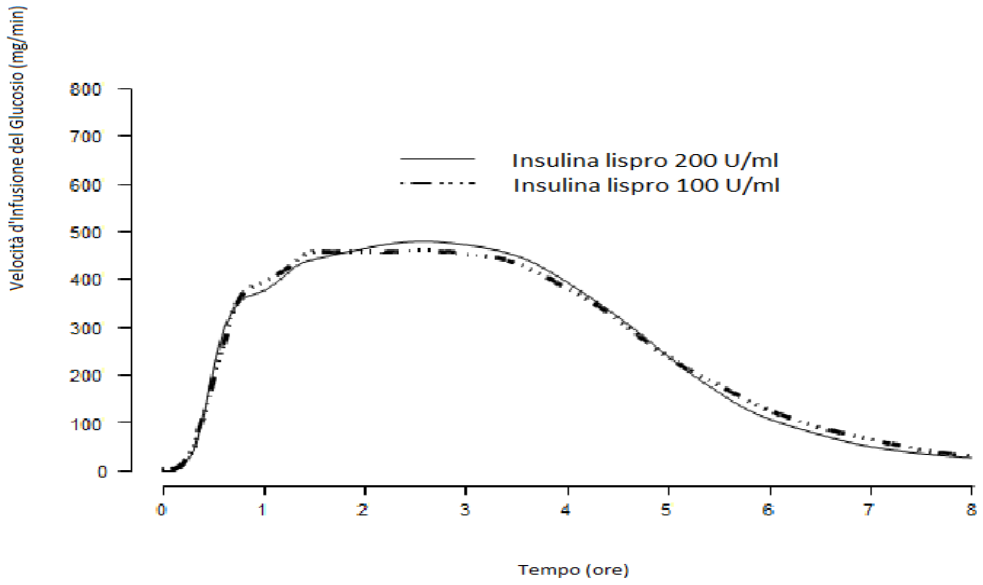


Figura 2:
Media aritmetica della velocità d'infusione del glucosio rispetto al tempo dopo somministrazione sottocutanea di 20 unità di insulina lispro 200 unità/ml o insulina lispro 100 unità/ml

Studi clinici in pazienti con diabete di tipo 2, trattati con sulfoniluree alle massime dosi, hanno mostrato che l'aggiunta di insulina lispro riduce in modo significativo la $HbA1_c$ rispetto all'uso di sulfonilurea da sola. La riduzione dell'$HbA1_c$ dovrebbe essere attesa anche con altri prodotti insulinici, come l'insulina solubile o isofano.

Studi clinici con insulina lispro in pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2 hanno dimostrato un numero ridotto di episodi di ipoglicemia notturna rispetto all'uso di insulina umana solubile. In alcuni studi, la riduzione dell'ipoglicemia notturna è stata associata ad un aumento degli episodi di ipoglicemia durante il giorno.

La risposta glucodinamica all'insulina lispro non è influenzata da un'insufficiente compromissione renale od epatica. Le differenze glucodinamiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile, valutate durante una procedura di clamp glicemico, sono state mantenute entro un'ampia variazione della funzionalità renale.

E' stato dimostrato che in base alla molarità l'insulina lispro è equipotente all'insulina umana, ma il suo effetto è più rapido e di durata più breve.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di insulina lispro indica che il composto viene rapidamente assorbito e raggiunge i livelli massimi nel sangue da 30 a 70 minuti dopo l'iniezione sottocutanea. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti con compromissione renale, l'insulina lispro mantiene un assorbimento più rapido rispetto all'insulina umana solubile. Nei pazienti con diabete di tipo 2, entro un'ampia variazione della funzionalità renale, le differenze cinetiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile sono state sostanzialmente mantenute e hanno dimostrato di essere indipendenti dalla funzionalità renale. Nei pazienti con compromissione epatica l'insulina lispro conserva un assorbimento ed una eliminazione più rapidi rispetto all'insulina umana solubile.

L'insulina lispro 200 unità/ml soluzione iniettabile è risultata bioequivalente all'insulina lispro 100 unità/ml soluzione iniettabile dopo somministrazione per via sottocutanea in soggetti sani di una singola dose di 20 unità. Anche il tempo per il raggiungimento della massima concentrazione è risultato simile tra le due formulazioni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei test *in vitro*, comprendenti il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e gli effetti sulle cellule in sviluppo, insulina lispro ha avuto un comportamento molto vicino a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano inoltre che la dissociazione di insulina lispro dai recettori insulinici è equivalente a quella dell'insulina umana. Studi sulla tossicologia acutaeffettuati a un mese e a dodici mesi non hanno dato risultati significativi in merito alla tossicità.

Negli studi condotti su animali, insulina lispro non ha causato compromissione della fertilità, embriotossicità o teratogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Metacresolo
Glicerolo
Trometamolo
Zinco ossido
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico e sodio idrossido (per aggiustare il pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con nessun'altra insulina o qualsiasi altro medicinale.. La soluzione iniettabile non deve essere diluita.

6.3 Periodo di validità

Penne preriempite non usate
3 anni.

Dopo il primo uso
28 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Penne preriempite non usate
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

Dopo il primo utilizzo
Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non conservare in frigorifero. La penna preriempita non deve essere conservata con l'ago inserito.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartucce di vetro tipo I, sigillate con chiusure a disco in clorobutile e testine a stantuffo e chiuse saldamente con ghiere di alluminio. Può essere usato dimeticone od emulsione di silicone per trattare il pistoncino della cartuccia e/o il vetro della cartuccia. Le cartucce da 3 ml, che contengono 600 unità di insulina lispro (200 unità/ml), sono sigillate in un dispositivo a penna per iniezione, chiamato "KwikPen". Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

1 penna preriempita da 3 ml
2 penne preriempite da 3 ml
5 penne preriempite da 3 ml
Confezioni multiple contenenti 10 (2 x 5) penne preriempite da 3 ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione
La soluzione di Humalog deve essere limpida e incolore. Non usare Humalog se appare torbido, addensato, leggermente colorato o se sono visibili particelle solide.

Manipolazione della penna preriempita
Prima di usare la KwikPen deve essere letto attentamente il manuale di istruzioni per l'uso accluso al foglio illustrativo. La KwikPen deve essere usata come raccomandato nel manuale di istruzioni per l'uso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/039
EU/1/96/007/040
EU/1/96/007/041
EU/1/96/007/042

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Aprile 1996
Data dell'ultimo rinnovo: 30 Aprile 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/

ALLEGATO II

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nomi e indirizzi dei produttori del principio attivo biologico

Fermentazione: Eli Lilly and Company, Lilly Technology Center Building 333 and 324, Indianapolis, Indiana, Stati Uniti
Lilly del Caribe, Inc., Puerto Rico Industrial Park, 12.3 KM (PR05), 65th Infantry Road, Carolina, Portorico 00985
Raccolta dei granuli: Eli Lilly and Company, Lilly Technology Center Building 130, Indianapolis, Indiana, Stati Uniti
Lilly del Caribe, Inc., Puerto Rico Industrial Park, 12.3 KM (PR05), 65th Infantry Road, Carolina, Portorico 00985

Nomi e indirizzi dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Flaconcini
Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, 35396 Giessen, Germania.

Flaconcini all'infuori delle presentazioni di Humalog Mix50
Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spagna.

Cartucce
Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.

Cartucce all'infuori delle presentazioni di Humalog BASAL
Eli Lilly Italia S.p.A., Via A. Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, Firenze, Italia.

Dispositivi a penna chiamati "KwikPen" (100 unità/ml)
Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, 35396 Giessen, Germania.

Dispositivi a penna chiamati "KwikPen" (100 unità/ml) all'infuori delle presentazioni di Humalog BASAL KwikPen
Eli Lilly Italia S.p.A., Via A. Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, Firenze, Italia.

Dispositivi a penna chiamati "KwikPen" (200 unità/ml)
Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio (Humalog 200 unità/ml)**

Prima del lancio del prodotto, il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà fornire una Dear Healthcare Professional Letter (DHPC) ed una comunicazione al paziente con l'obiettivo di informare tutti i medici e infermiere/i che saranno coinvolti nel trattamento e nella gestione dei pazienti diabetici e, dove richiesto, tutti i farnmacisti che dovranno dispensare Humalog.

Il pubblico di riferimento e le modalità della distribuzione di tutti questi materiali devono essere concordati con lo Stato Membro. Prima del lancio sul mercato del medicinale, il Titolare AIC concorderà con l'Autorità Competente Nazionale di ciascuno Stato Membro il testo finale della lettera "Dear Healthcare Professional Communication" e il contenuto della comunicazione al paziente insieme ad un piano di comunicazione.

La DHPC e la comunicazione al paziente hanno l'obiettivo di migliorare la consapevolezza che Humalog è ora disponibile in due concentrazioni e descriverne le differenze chiave nel progetto delle confezioni e dei dispositivi a penna preriempita al fine di minimizzare il rischio di errori di trattamento e miscelazione delle due differenti concentrazioni di Humalog.

Il Titolare AIC dovrà assicurarsi che gli operatori sanitari siano informati che tutti i pazienti ai quali è stato prescritto Humalog devono essere addestrati sull'utilizzo corretto della penna preriempita prima di prescrivere o fornire Humalog.

La DHPC deve includere i seguenti elementi chiave:
- Humalog è ora disponibile in 2 concentrazioni
- Le caratteristiche principali del progetto della confezione e del dispositivo a penna preriempita
- In concomitanza con la prescrizione, assicurarsi che la concentrazione corretta è menzionata sulla prescrizione
- Humalog non deve essere somministrato con modalità differente da quello prevista utilizzando il dispositivo a penna preriempita
- Non deve essere effettuata la conversione della dose nel passaggio da Humalog U-100 a U-200
- Errori terapeutici o qualsiasi effetto collaterale devono essere segnalati

La comunicazione al paziente deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Humalog è ora disponibile in 2 concentrazioni
- Le caratteristiche principali del progetto della confezione e del dispositivo a penna preriempita
- Humalog non deve essere somministrato con modalità differente da quello prevista utilizzando il dispositivo a penna preriempita
- Non deve essere effettuata la conversione della dose nel passaggio da Humalog U-100 a U-200
- Controllare il numero di unità selezionate prima di effettuare l'iniezione
- Controllare nome, tipo e concentrazione dell'insulina dispensata
- Segnalazione di errori terapeutici o di qualsiasi effetto collaterale

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A - ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (1 FLACONCINO)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in flaconcino
Insulina lispro (originata da DNA ricombinante)

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Insulina lispro (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico $7H_2O$ e *m*-cresolo come conservante in acqua per preparazioni iniettabili.
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile 1 flaconcino da 10 ml.

5. MODO E VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo ed endovenoso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA SPECIALE, SE NECESSARIO

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Una volta in uso, i flaconcini possono essere utilizzati per un periodo fino a 28 giorni. I flaconcini in uso devono essere conservati a temperatura inferiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (2 FLACONCINI)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in flaconcino
Insulina lispro (originata da DNA ricombinante)

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Insulina lispro (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico $7H_2O$ e *m*-cresolo come conservante in acqua per preparazioni iniettabili.
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile 2 flaconcini da 10 ml.

5. MODO E VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo ed endovenoso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA SPECIALE, SE NECESSARIO

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Una volta in uso, i flaconcini possono essere utilizzati per un periodo fino a 28 giorni. I flaconcini in uso devono essere conservati a temperatura inferiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/020

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (5 x 1 FLACONCINO)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in flaconcino
Insulina lispro (originata da DNA ricombinante)

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Insulina lispro (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico $7H_2O$ e *m*-cresolo come conservante in acqua per preparazioni iniettabili.
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile Parte di una confezione multipla contenente 5 confezioni da 1 flaconcino da 10 ml. Da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo ed endovenoso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA SPECIALE, SE NECESSARIO

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Una volta in uso, i flaconcini possono essere utilizzati per un periodo fino a 28 giorni. I flaconcini in uso devono essere conservati a temperatura inferiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/021

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

TESTO ETICHETTA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in flaconcino
Insulina lispro
Uso sottocutaneo ed endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 ml (3,5 mg/ml)

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (5 cartucce da 3 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in cartuccia
Insulina lispro (originata da DNA ricombinante)

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Insulina lispro (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico $7H_2O$ e *m*-cresolo come conservante in acqua per preparazioni iniettabili.
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile 5 cartucce da 3 ml.

5. MODO E VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo ed endovenoso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Queste cartucce devono essere usate solo con una penna da 3 ml.
Se le viene abitualmente prescritto l'uso del prodotto in flaconcini da 40 U/ml, non prelevi insulina da una cartuccia da 100 U/ml usando lo stesso tipo di siringa che impiega con il flaconcino da 40 U/ml.

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Una volta in uso, le cartucce possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Dopo l'introduzione nella penna, la cartuccia e la penna devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Per aprire, sollevare qui e tirare
ASTUCCIO APERTO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Humalog

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (2 x 5 cartucce da 3 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in cartuccia
Insulina lispro (originata da DNA ricombinante)

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Insulina lispro (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico $7H_2O$ e *m*-cresolo come conservante in acqua per preparazioni iniettabili.
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile Parte di una confezione multipla contenente 2 confezioni da 5 cartucce da 3 ml.
Da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo ed endovenoso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Queste cartucce devono essere usate solo con una penna da 3 ml.
Se le viene abitualmente prescritto l'uso del prodotto in flaconcini da 40 U/ml, non prelevi insulina da una cartuccia da 100 U/ml usando lo stesso tipo di siringa che impiega con il flaconcino da 40 U/ml.

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Una volta in uso, le cartucce possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Dopo l'introduzione nella penna, la cartuccia e la penna devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/023

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Per aprire, sollevare qui e tirare
ASTUCCIO APERTO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Humalog

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

TESTO ETICHETTA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in cartuccia
Insulina lispro
Uso sottocutaneo ed endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 ml (3,5 mg/ml)

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino
25% di insulina lispro e 75% di sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

25% di insulina lispro e 75% di sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico $7H_2O$ e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile 1 flaconcino da 10 ml.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Risospendere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Una volta in uso, i flaconcini possono essere utilizzati per un periodo fino a 28 giorni. I flaconcini in uso devono essere conservati a temperatura inferiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

TESTO ETICHETTA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino
25% di insulina lispro e 75% di sospensione insulina lispro protamina
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 ml (3,5 mg/ml)

EU/1/96/007/005

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (5 cartucce da 3 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia
25% di insulina lispro e 75% di sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

25% di insulina lispro e 75% di sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico $7H_2O$ e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile 5 cartucce da 3 ml.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Risospendere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.
Queste cartucce devono essere usate solo con una penna da 3 ml.

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Una volta in uso le cartucce possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Dopo l'introduzione nella penna, la cartuccia e la penna devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Per aprire, sollevare qui e tirare
ASTUCCIO APERTO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Humalog Mix25

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (2 x 5 cartucce da 3 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia
25% di insulina lispro e 75% di sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

25% di insulina lispro e 75% di sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico $7H_2O$ e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile Parte di una confezione multipla contenente 2 confezioni da 5 cartucce da 3 ml. Da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Risospendere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.
Queste cartucce devono essere usate solo con una penna da 3 ml.

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Una volta in uso le cartucce possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Dopo l'introduzione nella penna, la cartuccia e la penna devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/024

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Per aprire, sollevare qui e tirare
ASTUCCIO APERTO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Humalog Mix25

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

TESTO ETICHETTA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia
25% di insulina lispro e 75% di sospensione insulina lispro protamina
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 ml (3,5 mg/ml)

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino
50% di insulina lispro e 50% di sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

50% di insulina lispro e 50% di sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico $7H_2O$ e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile 1 flaconcino da 10 ml.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Risospendere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.{MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Una volta in uso, i flaconcini possono essere utilizzati per un periodo fino a 28 giorni. I flaconcini in uso devono essere conservati a temperatura inferiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/019

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

TESTO ETICHETTA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino
50% di insulina lispro e 50% di sospensione insulina lispro protamina
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

10 ml (3,5 mg/ml)

EU/1/96/007/019

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (5 cartucce da 3 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia
50% di insulina lispro e 50% di sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

50% di insulina lispro e 50% di sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico $7H_2O$ e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile 5 cartucce da 3 ml.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Risospendere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.
Queste cartucce devono essere usate solo con una penna da 3 ml.

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Una volta in uso le cartucce possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Dopo l'introduzione nella penna, la cartuccia e la penna devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Per aprire, sollevare qui e tirare
ASTUCCIO APERTO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Humalog Mix50

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (2 x 5 cartucce da 3 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia
50% di insulina lispro e 50% di sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

50% di insulina lispro e 50% di sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico $7H_2O$ e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile Parte di una confezione multipla contenente 2 confezioni da 5 cartucce da 3 ml. Da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Risospendere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.
Queste cartucce devono essere usate solo con una penna da 3 ml.

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Una volta in uso le cartucce possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Dopo l'introduzione nella penna, la cartuccia e la penna devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/025

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Per aprire, sollevare qui e tirare
ASTUCCIO APERTO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Humalog Mix50

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

TESTO ETICHETTA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia
50% di insulina lispro e 50% di sospensione insulina lispro protamina
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 ml (3,5 mg/ml)

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (5 cartucce da 3 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog BASAL 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia
Sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico $7H_2O$ e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile 5 cartucce da 3 ml.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Risospendere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.
Queste cartucce devono essere usate solo con una penna da 3 ml.

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Una volta in uso le cartucce possono essere utilizzate per un periodo fino a 21 giorni. Dopo l'introduzione nella penna, la cartuccia e la penna devono essere conservate a temperatura inferiore 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/010

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Per aprire, sollevare qui e tirare
ASTUCCIO APERTO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Humalog BASAL

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (2 x 5 cartucce da 3 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog BASAL 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia
Sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico $7H_2O$ e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile Parte di una confezione multipla contenente 2 confezioni da 5 cartucce da 3 ml. Da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Risospendere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.
Queste cartucce devono essere usate solo con una penna da 3 ml.

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Una volta in uso le cartucce possono essere utilizzate per un periodo fino a 21 giorni. Dopo l'introduzione nella penna, la cartuccia e la penna devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/029

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Per aprire, sollevare qui e tirare
ASTUCCIO APERTO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Humalog BASAL

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

TESTO ETICHETTA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Humalog BASAL 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia
Sospensione insulina lispro protamina
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 ml (3,5 mg/ml)

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (5 penne da 3 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog 100 U/ml KwikPen soluzione iniettabile
Insulina lispro (originata da DNA ricombinante)

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Insulina lispro (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico $7H_2O$ e *m*-cresolo come conservante in acqua per preparazioni iniettabili.
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile 5 penne preriempite da 3 ml.

5. MODO E VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo ed endovenoso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA SPECIALE, SE NECESSARIO

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Una volta in uso, le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Durante l'uso le penne devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/031

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Humalog KwikPen

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (2 x 5 penne da 3 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog 100 U/ml KwikPen soluzione iniettabile
Insulina lispro (originata da DNA ricombinante)

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Insulina lispro (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico $7H_2O$ e *m*-cresolo come conservante in acqua per preparazioni iniettabili.
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile Parte di una confezione multipla contenente 2 confezioni da 5 penne preriempite da 3 ml. Da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo ed endovenoso.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA SPECIALE, SE NECESSARIO

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Una volta in uso, le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Durante l'uso le penne devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/032

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Humalog KwikPen

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

TESTO ETICHETTA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Humalog 100 U/ml KwikPen soluzione iniettabile
Insulina lispro
Uso sottocutaneo ed endovenoso

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 ml (3,5 mg/ml)

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (5 penne da 3 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog Mix25 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile
25% di insulina lispro e 75% di sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

25% di insulina lispro e 75% di sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico $7H_2O$ e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile 5 penne preriempite da 3 ml.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Risospendere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Una volta in uso, le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Durante l'uso le penne devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/033

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Humalog Mix25 KwikPen

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (2 x 5 penne da 3 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog Mix25 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile
25% di insulina lispro e 75% di sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

25% di insulina lispro e 75% di sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico $7H_2O$ e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile Parte di una confezione multipla contenente 2 confezioni da 5 penne preriempite da 3 ml. Da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Risospendere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Una volta in uso, le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Durante l'uso le penne devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/034

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Humalog Mix25 KwikPen

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

TESTO ETICHETTA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Humalog Mix25 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile
25% di insulina lispro e 75% di sospensione di insulina lispro protamina
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 ml (3,5 mg/ml)

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (5 penne da 3 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog Mix50 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile
50% di insulina lispro e 50% di sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

50% di insulina lispro e 50% di sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico $7H_2O$ e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile 5 penne preriempite da 3 ml.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Risospendere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Una volta in uso, le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Durante l'uso le penne devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/035

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Humalog Mix50 KwikPen

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (2 x 5 penne da 3 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog Mix50 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile
50% di insulina lispro e 50% di sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

50% di insulina lispro e 50% di sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico $7H_2O$ e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile Parte di una confezione multipla contenente 2 confezioni da 5 penne preriempite da 3 ml. Da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Risospendere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Una volta in uso, le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Durante l'uso le penne devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/036

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Humalog Mix50 KwikPen

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

TESTO ETICHETTA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Humalog Mix50 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile
50% di insulina lispro e 50% di sospensione di insulina lispro protamina
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 ml (3,5 mg/ml)

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (5 penne da 3 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile
Sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico $7H_2O$ e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile 5 penne preriempite da 3 ml.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Risospendere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Una volta in uso, le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 21 giorni. Durante l'uso le penne devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/037

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Humalog BASAL KwikPen

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO

TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (2 x 5 penne da 3 ml)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile
Sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico $7H_2O$ e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Sospensione iniettabile Parte di una confezione multipla contenente 2 confezioni da 5 penne preriempite da 3 ml. Da non vendersi separatamente.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Risospendere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Una volta in uso, le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 21 giorni. Durante l'uso le penne devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/038

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Humalog BASAL KwikPen

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

TESTO ETICHETTA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile
Sospensione di insulina lispro protamina
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 ml (3,5 mg/ml)

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO - KwikPen. Pacco da 1, 2 e 5

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog 200 unità/ml, soluzione iniettabile in penna preriempita
Insulina lispro

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Un millilitro di soluzione contiene 200 unità di insulina lispro (equivalenti a 6,9 mg)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene glicerolo, zinco ossido, trometamolo, metacresolo e acqua per preparazioni iniettabili.

Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile. KwikPen.

1 penna da 3 ml
2 penne da 3 ml
5 penne da 3 ml

5. MODO E VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA SPECIALE, SE NECESSARIO

Usare solo con questa penna, altrimenti può verificarsi un grave sovradosaggio
Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Una volta in uso, le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Durante l'uso le penne devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/039	1 penna
EU/1/96/007/040	2 penne
EU/1/96/007/041	5 penne

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Humalog 200 unità/ml

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

ASTUCCIO INTERMEDIO (senza blue box) componente di una confezione multipla – KwikPen

1. NOME DEL PRODOTTO MEDICINALE

Humalog 200 unità/ml soluzione iniettabile in penna preriempita
Insulina lispro

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Un millilitro di soluzione contiene 200 unità di insulina lispro (equivalenti a 6,9 mg)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene glicerolo, zinco ossido, trometamolo, metacresolo e acqua per preparazioni iniettabili.
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile. KwikPen.

Confezione multipla: 5 penne da 3 ml. Componente di una confezione multipla, da non vendere separatamente.

5. MODO E VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA SPECIALE, SE NECESSARIO

Usare solo con questa penna, altrimenti può verificarsi un grave sovradosaggio.
Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Una volta in uso, le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Durante l'uso le penne devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/042

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Humalog 200 unità/ml

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO

TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (con blue box) confezione multipla – KwikPen

1. NOME DEL PRODOTTO MEDICINALE

Humalog 200 unità/ml KwikPen soluzione iniettabile in penna preriempita
Insulina lispro

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Un millilitro di soluzione contiene 200 unità di insulina lispro (equivalenti a 6,9 mg)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene glicerolo, zinco ossido, trometamolo, metacresolo e acqua per preparazioni iniettabili.
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile. KwikPen

Confezione multipla: 10 (2 confezioni da 5) penne da 3 ml.

5. MODO E VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA AVVERTENZA SPECIALE, SE NECESSARIO

Usare solo con questa penna, altrimenti può verificarsi un grave sovradosaggio.
Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.
Una volta in uso, le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Durante l'uso le penne devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V.
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten
Paesi Bassi

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/042

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Humalog 200 unità/ml

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

TESTO ETICHETTA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIE DI SOMMINISTRAZIONE

Humalog 200 unità/ml KwikPen soluzione iniettabile
Insulina lispro
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

3 ml

6. ALTRO

USARE SOLO CON QUESTA PENNA, ALTRIMENTI PUO' VERIFICARSI UN GRAVE SOVRADOSAGGIO.

B - FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in flaconcino
insulina lispro

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Humalog e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Humalog
3. Come usare Humalog
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Humalog
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Humalog e a che cosa serve

Humalog viene usato per la terapia del diabete. Humalog agisce più rapidamente dell'insulina umana normale, grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina.

La sua malattia, il diabete, deriva dal fatto che il suo pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog sostituisce l'insulina prodotta dal suo organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Il farmaco agisce molto rapidamente e dura per un periodo di tempo più breve rispetto ad un'insulina solubile (da 2 a 5 ore). Di norma deve iniettarsi Humalog entro i 15 minuti precedenti un pasto.

Il medico può prescriverle sia l'uso di Humalog che di un'insulina ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionato con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Faccia molta attenzione quando cambia il tipo di insulina.

L'uso di Humalog è adatto sia negli adulti che nei bambini. Humalog può essere usato nei bambini quando sia atteso un vantaggio nei confronti dell'insulina solubile, come per esempio quello del tempo di somministrazione rispetto ai pasti.

2. Cosa deve sapere prima di usare Humalog

NON usi Humalog
- Se ritiene che stia subentrando una situazione di **ipoglicemia** (basso livello di zucchero nel sangue). Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve (vedere paragrafo 3: Se prende più Humalog di quanto deve).
- Se è **allergico** (ipersensibile) all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

- Se il suo livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che sta effettuando, potrebbe non accorgersi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. I segni premonitori sono elencati più avanti in questo foglio. Deve porre molta attenzione all'orario dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Deve inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.
- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il passaggio dall'insulina animale all'insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se ha frequentemente ipoglicemia, o ha difficoltà nel riconoscerla, ne parli con il medico.
- Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, lo riferisca al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
  - E' stato malato di recente?
  - Ha problemi al fegato o ai reni?
  - Sta facendo più esercizio fisico del solito?
- Il suo fabbisogno insulinico può cambiare se assume dell'alcool.
- Inoltre avverta il medico, il farmacista o un infermiere del centro antidiabetico se sta programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando è a casa.
- Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato da lunga data e una malattia cardiaca o un precedente evento cerebrovascolare che sono stati trattati con pioglitazone e insulina hanno riportato lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Informi il medico non appena possibile, se manifesta i segni di un'insufficienza cardiaca come un insolito respiro affannoso, un rapido aumento del peso corporeo o un gonfiore localizzato (edema).

Altri medicinali e Humalog

I suoi fabbisogni insulinici possono cambiare se sta assumendo

- la pillola anticoncezionale,
- cortisonici,
- una terapia sostitutiva con ormone tiroideo,
- ipoglicemizzanti orali,
- acido acetilsalicilico,
- antibiotici sulfamidici,
- octreotide,
- beta$_2$-agonisti (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina),
- beta-bloccanti,
- alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina),
- danazolo,
- alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (ad esempio captopril, enalapril) e
- antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica (vedere il paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

Gravidanza e allattamento

E' incinta, o sta programmando una gravidanza, o sta allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se sta allattando, potrebbe aver bisogno di modificare la quantità di insulina che sta assumendo o la dieta. Chieda consiglio al medico.

Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari

La sua capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se ha una reazione ipoglicemica. Tenga presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio se

stesso od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Deve consultare il medico sulla opportunità di porsi alla guida se ha:
- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

3. Come usare Humalog

Controlli sempre sulla confezione e sull'etichetta del flaconcino il nome e il tipo di insulina che le viene consegnata dal farmacista. Si assicuri che la sua confezione di Humalog corrisponda a quella che il medico le ha prescritto.

Usi sempre Humalog seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

Dosaggio
- Di norma, deve iniettarsi Humalog nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, può effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, segua esattamente le istruzioni del medico: esse valgono esclusivamente per lei. Le segua esattamente e si faccia controllare periodicamente nel centro antidiabetico.
- Se cambia il tipo di insulina che sta usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potrebbe avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.
- Effettui l'iniezione di Humalog sotto la cute. Deve fare una iniezione intramuscolare solo a seguito di una precisa indicazione del medico.

Preparazione di Humalog
- Humalog é già disciolto in acqua, per cui non deve miscelarlo. Faccia però attenzione ad utilizzarlo **solo** se il suo aspetto é uguale a quello dell'acqua. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle solide. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

Iniezione di Humalog
- Per prima cosa, si lavi le mani.
- Prima di effettuare l'iniezione, si disinfetti la cute secondo le istruzioni ricevute. Disinfetti il tappo di gomma del flaconcino, ma non lo rimuova.
- Usi una siringa ed un ago sterili per perforare il tappo di gomma ed aspirare la quantità necessaria di Humalog che si deve iniettare. Il medico od il centro antidiabetico le indicheranno esattamente come fare. **Eviti assolutamente di condividere con altri siringhe ed aghi.**
- Si inietti il farmaco sottocute, come le é stato insegnato. Non lo inietti direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasci l'ago nella cute per 5 secondi per essere sicuro di essersi iniettato l'intera dose. Non strofini la sede cutanea dove ha effettuato l'iniezione. Si assicuri che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e si ricordi di ruotare la sede di iniezione, come le é stato detto. Non ha importanza quale sito d'iniezione usa, sia questo la parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome, l'iniezione di Humalog avrà un'azione ancora più rapida rispetto all'insulina umana solubile.
- Il medico le dirà se deve miscelare Humalog con una delle insuline umane. Ad esempio, se ha bisogno di iniettarsi una miscela, aspiri nella siringa Humalog prima di aspirare l'insulina ad azione prolungata. Si inietti la miscela subito dopo averla preparata. Ripeta ogni volta esattamente le stesse operazioni. Di norma non deve miscelare Humalog con una delle insuline umane già miscelate. Non misceli mai Humalog con insuline di altri produttori o con insuline animali.
- Non deve somministrarsi Humalog per via endovenosa. Si inietti Humalog come le ha insegnato il medico o l'infermiere. Solo il medico può somministrarle Humalog per via endovenosa. Farà

questo solo in circostanze particolari quali un intervento chirurgico o se è malato e i suoi livelli di glicemia sono troppo alti.

Impiego di Humalog in una pompa per infusione
- Solo alcune pompe per l'infusione di insulina con marchio CE possono essere usate per somministrare insulina lispro. Prima di somministrare l'insulina lispro devono essere lette attentamente le istruzioni fornite dal produttore per stabilire l'adeguatezza o meno per quella particolare pompa. Legga e segua le istruzioni riportate nella documentazione fornita con la pompa per infusione.
- Si assicuri di usare il serbatoio ed il catetere appropriati per la sua pompa.
- Il set di infusione (tubo ed ago) deve essere cambiato seguendo le istruzioni allegate al set di infusione .
- Nell'eventualità di un episodio di ipoglicemia, l'infusione deve essere interrotta fino a che l'episodio non sia risolto. Se si verificano ripetuti o gravi episodi di riduzione dei livelli di glicemia, informi il medico e consideri la necessità di ridurre o interrompere l'infusione di insulina.
- Un malfunzionamento della pompa od un'ostruzione del set di infusione può dare luogo ad un rapido rialzo dei livelli di glicemia. Se sospetta un'interruzione nel flusso di insulina, segua le istruzioni riportate nella documentazione che accompagna il prodotto e, se opportuno, lo riferisca al medico.
- Quando viene impiegato con una pompa per infusione di insulina, Humalog non deve essere miscelato con nessun'altra insulina.

Se prende più Humalog di quanto deve
Se prende più Humalog di quanto deve, può verificarsi una diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.
Se il livello di zucchero nel sangue é basso **(ipoglicemia lieve)**, mangi delle tavolette di glucosio, dello zucchero o assuma una bevanda zuccherata. Poi mangi frutta, biscotti o un panino, come le ha suggerito il medico e stia a riposo. Spesso questo é sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se si accorge che sta peggiorando e ha il respiro corto e la cute impallidisce, informi immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastanza gravi. Assuma del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottiene una risposta positiva con il glucagone, deve essere ricoverato in ospedale. Chieda al medico informazioni sull'impiego del glucagone.

Se dimentica di usare Humalog
Se prende meno Humalog di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Ipoglicemie (basso livello di zucchero nel sangue) o iperglicemie (alto livello di zucchero nel sangue) non trattate adeguatamente possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte (vedere i paragrafi A e B della sezione 4 "Possibili effetti indesiderati").

Tre semplici accorgimenti per evitare situazioni di ipoglicemia o iperglicemia:
- Tenga sempre di scorta alcune siringhe ed un flaconcino di Humalog.
- Porti sempre con sé un documento che indichi che è diabetico.
- Porti sempre con sé dello zucchero.

Se interrompe il trattamento con Humalog
Se prende meno Humalog di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Humalog può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'allergia locale è comune (da ≥ 1/100 a <1/10). In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o alcune settimane. Se ciò si verifica, informi il medico.

L'allergia sistemica è rara (da ≥ 1/10.000 a <1/1.000). I sintomi sono:
- eruzione cutanea in tutto il corpo
- respirazione difficoltosa
- dispnea
- abbassamento della pressione arteriosa
- battito cardiaco accelerato
- sudorazione

Se ritiene che Humalog le stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avverta immediatamente il medico.

La lipodistrofia (ispessimento o formazione di lieve depressione della cute) non è comune (da ≥ 1/1.000 a <1/100). Se le sembra che la cute si stia ispessendo o che vi sia formazione di lieve depressione nella sede di iniezione, informi il medico.

E' stato riportato edema (ad esempio gonfiore alle braccia, alle caviglie; ritenzione di liquidi), in particolare all'inizio della terapia insulinica o durante una modifica della terapia per migliorare il controllo della glicemia.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Comuni problemi del diabete

A. Ipoglicemia
Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) significa che non c'é abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:
- una dose eccessiva di Humalog o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un preesistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il suo livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:
- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia eviti situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio lei od altri.

B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica
Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel suo organismo non c'é abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog o di un’altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, nell’arco di molte ore o giorni. Essi comprendono:
- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi. **Cerchi immediatamente un’assistenza medica.**

C. Malattie
Se ha una malattia, in particolare se si sente o sta male, il suo fabbisogno insulinico può variare. **Anche quando non sta mangiando normalmente, ha comunque bisogno di insulina.** Faccia l’esame delle urine e del sangue; quando sta male segua le precauzioni che già conosce ed informi il medico.

5. Come conservare Humalog

Prima dell’uso conservare Humalog in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l’uso conservare il flaconcino in frigorifero (2°C - 8°C) o a temperatura ambiente fino a 30°C ed eliminarlo dopo 28 giorni. Non tenerlo vicino ad una fonte di calore o alla luce diretta del sole.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Humalog dopo la data di scadenza che è riportata sull’etichetta e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno del mese.

Non usi Humalog se appare colorato o contiene delle particelle solide. Deve utilizzarlo **solo** se il suo aspetto è uguale a quello dell’acqua. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

I medicinali non devono essere gettati nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in flaconcino
- Il principio attivo è l’insulina lispro. L’insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante”. E’ una forma modificata di insulina umana, ed é quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L’insulina lispro è strutturalmente simile all’insulina umana, che é un ormone naturale prodotto dal pancreas.
- Gli eccipienti sono *m*-cresolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico $7H_2O$, ossido di zinco ed acqua per preparazioni iniettabili. Sodio idrossido o acido cloridrico possono essere aggiunti per aggiustare il pH.

Descrizione dell'aspetto di Humalog e contenuto della confezione
Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile è una soluzione acquosa sterile, limpida ed incolore e contiene 100 unità di insulina lispro per ogni millilitro (100 U/ml) di soluzione iniettabile. Ogni flaconcino contiene 1.000 unità (10 millilitri). Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in flaconcino è disponibile in una confezione da 1 flaconcino, da 2 flaconcini o in una confezione multipla contenente 5 confezioni da 1 flaconcino. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in flaconcino é prodotto da:
- Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia,
- Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, 35396 Giessen, Germania,
- Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spagna.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su Humalog, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 6000

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France S.A.S.

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda

Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Tel: + 351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali : http://www.ema.europa.eu/.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in cartuccia
insulina lispro

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Humalog e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Humalog
3. Come usare Humalog
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Humalog
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Humalog e a che cosa serve

Humalog viene usato per la terapia del diabete. Humalog agisce più rapidamente dell'insulina umana normale, grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina.

La sua malattia, il diabete, deriva dal fatto che il suo pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog sostituisce l'insulina prodotta dal suo organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Il farmaco agisce molto rapidamente e dura per un periodo di tempo più breve rispetto ad un'insulina solubile (da 2 a 5 ore). Di norma deve iniettarsi Humalog entro i 15 minuti precedenti un pasto.

Il medico può prescriverle sia l'uso di Humalog che di un'insulina ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionato con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Faccia molta attenzione quando cambia il tipo di insulina.

L'uso di Humalog è adatto sia negli adulti che nei bambini. Humalog può essere usato nei bambini quando sia atteso un vantaggio nei confronti dell'insulina solubile, come per esempio quello del tempo di somministrazione rispetto ai pasti.

2. Cosa deve sapere prima di usare Humalog

NON usi Humalog
- Se ritiene che stia subentrando una situazione di **ipoglicemia** (basso livello di zucchero nel sangue). Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve (vedere paragrafo 3: Se prende più Humalog di quanto deve).
- Se è **allergico** (ipersensibile) all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

- Se il suo livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che sta effettuando, potrebbe non accorgersi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. I segni premonitori sono elencati più avanti in questo foglio. Deve porre molta attenzione all'orario dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Deve inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.
- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il passaggio dall'insulina animale all'insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se ha frequentemente ipoglicemia, o ha difficoltà nel riconoscerla, ne parli con il medico.
- Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, lo riferisca al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
  - E' stato malato di recente?
  - Ha problemi al fegato o ai reni?
  - Sta facendo più esercizio fisico del solito?
- Il suo fabbisogno insulinico può cambiare se assume dell'alcool.
- Inoltre avverta il medico, il farmacista o un infermiere del centro antidiabetico se sta programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando è a casa.
- Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato da lunga data e una malattia cardiaca o un precedente evento cerebrovascolare che sono stati trattati con pioglitazone e insulina hanno riportato lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Informi il medico non appena possibile, se manifesta i segni di un'insufficienza cardiaca come un insolito respiro affannoso, un rapido aumento del peso corporeo o un gonfiore localizzato (edema).
- Se le viene abitualmente prescritto l'uso del prodotto in flaconcini da 40 U/ml, non prelevi insulina da una cartuccia da 100 U/ml usando lo stesso tipo di siringa che impiega con il flaconcino da 40 U/ml.

Altri medicinali e Humalog

I suoi fabbisogni insulinici possono cambiare se sta assumendo

- la pillola anticoncezionale,
- cortisonici,
- una terapia sostitutiva con ormone tiroideo,
- ipoglicemizzanti orali,
- acido acetilsalicilico,
- antibiotici sulfamidici,
- octreotide,
- beta$_2$-agonisti (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina),
- beta-bloccanti,
- alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina),
- danazolo,
- alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (ad esempio captopril, enalapril) e
- antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica (vedere il paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

Gravidanza e allattamento

E' incinta, o sta programmando una gravidanza, o sta allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se sta allattando, potrebbe aver bisogno di modificare la quantità di insulina che sta assumendo o la dieta. Chieda consiglio al medico.

Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari
La sua capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se ha una reazione ipoglicemica. Tenga presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio se stesso od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Deve consultare il medico sulla opportunità di porsi alla guida se ha:
- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

3. Come usare Humalog

La cartuccia da 3 ml deve essere utilizzata solo con penne da 3 ml. Non usare con penne da 1,5 ml.

Controlli sempre sulla confezione e sull'etichetta della cartuccia il nome e il tipo di insulina che le viene consegnata dal farmacista. Si assicuri che la sua confezione di Humalog corrisponda a quella che il medico le ha prescritto.

Usi sempre Humalog seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

Dosaggio
- Di norma, deve iniettarsi Humalog nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, può effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, segua esattamente le istruzioni del medico: esse valgono esclusivamente per lei. Le segua esattamente e si faccia controllare periodicamente nel centro antidiabetico.
- Se cambia il tipo di insulina che sta usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potrebbe avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.
- Effettui l'iniezione di Humalog sotto la cute. Deve fare una iniezione intramuscolare solo a seguito di una precisa indicazione del medico.

Preparazione di Humalog
- Humalog é già disciolto in acqua, per cui non deve miscelarlo. Faccia però attenzione ad utilizzarlo **solo** se il suo aspetto é uguale a quello dell'acqua. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle solide. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

Preparazione della penna
- Per prima cosa, si lavi le mani. Disinfetti la membrana di gomma della cartuccia.
- **Deve usare Humalog cartucce solo con penne compatibili con marchio CE. Si assicuri che le parole Humalog o Lilly cartucce siano menzionate nel foglio illustrativo che si accompagna alla sua penna. La cartuccia da 3 ml può essere usata solo con la penna da 3 ml.**
- Segua le istruzioni accluse alla penna. Metta la cartuccia nella penna.
- Predisponga la dose a 1 o 2 unità. Quindi tenga la penna con l'ago inserito rivolto verso l'alto e dia dei colpetti sul lato della penna in modo da provocare la fuoriuscita di bolle d'aria. Con la penna ancora rivolta verso l'alto, prema il pulsante di iniezione fino a quando dall'ago non esce una goccia di Humalog. Alcune piccole bolle d'aria potrebbero essere rimaste nella penna; esse non sono pericolose, ma se risultano essere troppo grandi potrebbero rendere meno precisa la dose da iniettare.

Iniezione di Humalog

- Prima di effettuare l'iniezione, si disinfetti la cute secondo le istruzioni ricevute. Si inietti il farmaco sottocute, come le é stato insegnato. Non lo inietti direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasci l'ago nella cute per 5 secondi per essere sicuro di essersi iniettato l'intera dose. Non strofini la sede cutanea dove ha effettuato l'iniezione. Si assicuri che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e si ricordi di ruotare la sede di iniezione, come le é stato detto. Non ha importanza quale sito d'iniezione usa, sia questo la parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome, l'iniezione di Humalog avrà un'azione ancora più rapida rispetto all'insulina umana solubile.
- Non deve somministrarsi Humalog per via endovenosa. Si inietti Humalog come le ha insegnato il medico o l'infermiere. Solo il medico può somministrarle Humalog per via endovenosa. Farà questo solo in circostanze particolari quali un intervento chirurgico o se è malato e i suoi livelli di glicemia sono troppo alti.

Dopo l'iniezione

- Non appena ha terminato l'iniezione, tolga l'ago dalla penna usando il cappuccio esterno dell'ago. Tale operazione le consentirà di mantenere Humalog sterile, di evitare una fuoriuscita del farmaco, di interrompere il passaggio di aria nella penna e di impedire un intasamento dell'ago. **Non condivida con altri i suoi aghi**. Non condivida con altri la sua penna. Riposizioni il cappuccio sulla penna. Lasci la cartuccia nella penna.

Iniezioni successive

- Prima di ogni successiva iniezione, selezioni 1 o 2 unità e prema, attivandolo, il meccanismo di iniezione tenendo la penna rivolta verso l'alto fino a provocare la fuoriuscita dall'ago di una goccia di Humalog. Può valutare quanto Humalog è rimasto nella cartuccia osservandone il livello sul lato di essa. La distanza tra ogni linea corrisponde circa a 20 unità. Se non ne è rimasta abbastanza per la dose successiva, cambi la cartuccia.

Non misceli nessun'altra insulina in Humalog cartuccia. Una volta che la cartuccia è vuota, non la riutilizzi.

Impiego di Humalog in una pompa per infusione

- Solo alcune pompe per l'infusione di insulina con marchio CE possono essere usate per somministrare insulina lispro. Prima di somministrare l'insulina lispro devono essere lette attentamente le istruzioni fornite dal produttore per stabilire l'adeguatezza o meno per quella particolare pompa. Legga e segua le istruzioni riportate nella documentazione fornita con la pompa per infusione.
- Si assicuri di usare il serbatoio ed il catetere appropriati per la sua pompa.
- Il set di infusione (tubo ed ago) deve essere cambiato seguendo le istruzioni allegate al set di infusione.
- Nell'eventualità di un episodio di ipoglicemia, l'infusione deve essere interrotta fino a che l'episodio non sia risolto. Se si verificano ripetuti o gravi episodi di riduzione dei livelli di glicemia, informi il medico e consideri la necessità di ridurre o interrompere l'infusione di insulina.
- Un malfunzionamento della pompa od un'ostruzione del set di infusione può dare luogo ad un rapido rialzo dei livelli di glicemia. Se sospetta un'interruzione nel flusso di insulina, segua le istruzioni riportate nella documentazione che accompagna il prodotto e, se opportuno, lo riferisca al medico.
- Quando viene impiegato con una pompa per infusione di insulina, Humalog non deve essere miscelato con nessun'altra insulina.

Se prende più Humalog di quanto deve

Se prende più Humalog di quanto deve, può verificarsi una diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.
Se il livello di zucchero nel sangue é basso **(ipoglicemia lieve)**, mangi delle tavolette di glucosio, dello zucchero o assuma una bevanda zuccherata. Poi mangi frutta, biscotti o un panino, come le ha

suggerito il medico e stia a riposo. Spesso questo é sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se si accorge che sta peggiorando e ha il respiro corto e la cute impallidisce, informi immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastanza gravi. Assuma del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottiene una risposta positiva con il glucagone, deve essere ricoverato in ospedale. Chieda al medico informazioni sull'impiego del glucagone.

Se dimentica di usare Humalog
Se prende meno Humalog di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Ipoglicemie (basso livello di zucchero nel sangue) o iperglicemie (alto livello di zucchero nel sangue) non trattate adeguatamente possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte (vedere i paragrafi A e B della sezione 4 "Possibili effetti indesiderati").

Tre semplici accorgimenti per evitare situazioni di ipoglicemia o iperglicemia:
- Tenga sempre di scorta alcune siringhe ed un flaconcino di Humalog, oppure una penna di riserva e delle cartucce, nel caso che lei perda la sua penna o le cartucce o che queste risultino danneggiate.
- Porti sempre con sé un documento che indichi che è diabetico.
- Porti sempre con sé dello zucchero.

Se interrompe il trattamento con Humalog
Se prende meno Humalog di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Humalog può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'allergia locale è comune (da ≥ 1/100 a <1/10). In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o alcune settimane. Se ciò si verifica, informi il medico.

L'allergia sistemica è rara (da ≥ 1/10.000 a <1/1.000). I sintomi sono:
- eruzione cutanea in tutto il corpo
- respirazione difficoltosa
- dispnea
- abbassamento della pressione arteriosa
- battito cardiaco accelerato
- sudorazione

Se ritiene che Humalog le stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avverta immediatamente il medico.

La lipodistrofia (ispessimento o formazione di lieve depressione della cute) non è comune (da ≥ 1/1.000 a <1/100). Se le sembra che la cute si stia ispessendo o che vi sia formazione di lieve depressione nella sede di iniezione, informi il medico.

E' stato riportato edema (ad esempio gonfiore alle braccia, alle caviglie; ritenzione di liquidi), in particolare all'inizio della terapia insulinica o durante una modifica della terapia per migliorare il controllo della glicemia.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Comuni problemi del diabete

A. Ipoglicemia
Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) significa che non c'é abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:
- una dose eccessiva di Humalog o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un preesistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il suo livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:
- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia eviti situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio lei od altri.

B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica
Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel suo organismo non c'é abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:
- mancata assunzione di Humalog o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, nell'arco di molte ore o giorni. Essi comprendono:
- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi. **Cerchi immediatamente un'assistenza medica.**

C. Malattie
Se ha una malattia, in particolare se si sente o sta male, il suo fabbisogno insulinico può variare. **Anche quando non sta mangiando normalmente, ha comunque bisogno di insulina.** Faccia l'esame delle urine e del sangue; quando sta male segua le precauzioni che già conosce ed informi il medico.

5. Come conservare Humalog

Prima dell'uso conservare Humalog in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l’uso conservare la cartuccia a temperatura ambiente (15° - 30°C) ed eliminarla dopo 28 giorni. Non tenere il prodotto vicino ad una fonte di calore o alla luce diretta del sole.Non conservi in frigorifero la penna o le cartucce che sta usando. La penna contenente la cartuccia non deve essere conservata con l’ago inserito.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Humalog dopo la data di scadenza che è riportata sull’etichetta e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno del mese.

Non usi Humalog se appare colorato o contiene delle particelle solide. Deve utilizzarlo **solo** se il suo aspetto è uguale a quello dell’acqua. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

I medicinali non devono essere gettati nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in cartuccia
- Il principio attivo è l’insulina lispro. L’insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante”. E’ una forma modificata di insulina umana, ed é quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L’insulina lispro è strutturalmente simile all’insulina umana, che é un ormone naturale prodotto dal pancreas.
- Gli eccipienti sono *m*-cresolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico $7H_2O$, ossido di zinco ed acqua per preparazioni iniettabili. Sodio idrossido o acido cloridrico possono essere aggiunti per aggiustare il pH.

Descrizione dell’aspetto di Humalog e contenuto della confezione
Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile è una soluzione acquosa sterile, limpida ed incolore e contiene 100 unità di insulina lispro per ogni millilitro (100 U/ml) di soluzione iniettabile. Ogni cartuccia contiene 300 unità (3 millilitri). Le cartucce sono disponibili in una confezione da 5 cartucce o in una confezione multipla di 2 confezioni da 5 cartucce. E’ possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio e produttore
Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in cartuccia é prodotto da:
- Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
- Eli Lilly Italia S.p.A., Via A. Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, Firenze, Italia.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su Humalog, contatti il rappresentante locale del titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio.

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.

Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 6000

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France S.A.S.
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino
insulina lispro

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Humalog Mix25 e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Humalog Mix25
3. Come usare Humalog Mix25
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Humalog Mix25
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Humalog Mix25 e a che cosa serve

Humalog Mix25 viene usato per la terapia del diabete. Humalog Mix25 è una sospensione premiscelata. Il principio attivo in esso contenuto é l'insulina lispro. Il 25% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 è disciolto in acqua ed agisce più rapidamente dell'insulina umana normale grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina. Il 75% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 è presente in sospensione insieme al solfato di protamina, di modo che la sua azione risulta essere prolungata.

La sua malattia, il diabete, deriva dal fatto che il suo pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog Mix25 sostituisce l'insulina prodotta dal suo organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Humalog Mix25 agisce molto rapidamente e più a lungo rispetto all'insulina solubile. Di norma deve iniettarsi Humalog Mix25 entro i 15 minuti precedenti un pasto.

Il medico può prescriverle sia l'uso di Humalog Mix25 che di un'insulina ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionato con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Faccia molta attenzione quando cambia il tipo di insulina.

2. Cosa deve sapere prima di usare Humalog Mix25

NON usi Humalog Mix25
Se ritiene che stia subentrando una situazione di **ipoglicemia** (basso livello di zucchero nel sangue). Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve (vedere paragrafo 3: Se prende più Humalog Mix25 di quanto deve).
- Se è **allergico** (ipersensibile) all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

- Se il suo livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che sta effettuando, potrebbe non accorgersi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. I segni premonitori sono elencati più avanti in questo foglio. Deve porre molta attenzione all'orario dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Deve inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.
- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il passaggio dall'insulina animale all'insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se ha frequentemente ipoglicemia, o ha difficoltà nel riconoscerla, ne parli con il medico.
- Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, lo riferisca al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
  - E' stato malato di recente?
  - Ha problemi al fegato o ai reni?
  - Sta facendo più esercizio fisico del solito?
- Il suo fabbisogno insulinico può cambiare se assume dell'alcool.
- Inoltre avverta il medico, il farmacista o un infermiere del centro antidiabetico se sta programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando è a casa.
- Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato da lunga data e una malattia cardiaca o un precedente evento cerebrovascolare che sono stati trattati con pioglitazone e insulina hanno riportato lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Informi il medico non appena possibile, se manifesta i segni di un'insufficienza cardiaca come un insolito respiro affannoso, un rapido aumento del peso corporeo o un gonfiore localizzato (edema).

Altri medicinali e Humalog Mix25

I suoi fabbisogni insulinici possono cambiare se sta assumendo

- la pillola anticoncezionale,
- cortisonici,
- una terapia sostitutiva con ormone tiroideo,
- ipoglicemizzanti orali,
- acido acetilsalicilico,
- antibiotici sulfamidici,
- octreotide,
- beta$_2$-agonisti (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina),
- beta-bloccanti,
- alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina),
- danazolo,
- alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (ad esempio captopril, enalapril) e
- antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica (vedere il paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

Gravidanza e allattamento

E' incinta, o sta programmando una gravidanza, o sta allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se sta allattando, potrebbe aver bisogno di modificare la quantità di insulina che sta assumendo o la dieta. Chieda consiglio al medico.

Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari
La sua capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se ha una reazione ipoglicemica. Tenga presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio se stesso od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Deve consultare il medico sulla opportunità di porsi alla guida se ha:
- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

3. Come usare Humalog Mix25

Controlli sempre sulla confezione e sull'etichetta del flaconcino il nome e il tipo di insulina che le viene consegnata dal farmacista. Si assicuri che la sua confezione di Humalog Mix25 corrisponda a quella che il medico le ha prescritto.

Usi sempre Humalog Mix25 seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

Dosaggio
- Di norma, deve iniettarsi Humalog Mix25 nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, può effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, segua esattamente le istruzioni del medico: esse valgono esclusivamente per lei. Le segua esattamente e si faccia controllare periodicamente nel centro antidiabetico.
- Se cambia il tipo di insulina che sta usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potrebbe avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.
- Effettui l'iniezione di Humalog Mix25 sotto la cute. Non si somministri il farmaco utilizzando un'altra via di somministrazione. In nessun caso Humalog Mix25 deve essere somministrato per via endovenosa.

Preparazione di Humalog Mix25
- Prima dell'uso, i flaconcini contenenti Humalog Mix25 devono essere ruotati tra i palmi delle mani per riportare l'insulina in sospensione fino a che essa appare uniformemente torbida o lattescente. Non agitare con forza, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può compromettere la corretta misurazione della dose. I flaconcini devono essere esaminati frequentemente e non devono essere utilizzati se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti del flaconcino, che conferiscono ad esso un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

Iniezione di Humalog Mix25
- Per prima cosa, si lavi le mani.
- Prima di effettuare l'iniezione, si disinfetti la cute secondo le istruzioni ricevute. Disinfetti il tappo di gomma del flaconcino, ma non lo rimuova.
- Usi una siringa ed un ago sterili per perforare il tappo di gomma ed aspirare la quantità necessaria di Humalog Mix25 che si deve iniettare. Il medico od il centro antidiabetico le indicheranno esattamente come fare. **Eviti assolutamente di condividere con altri siringhe ed aghi.**
- Si inietti il farmaco sottocute, come le é stato insegnato. Non lo inietti direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasci l'ago nella cute per 5 secondi per essere sicuro di essersi iniettato l'intera dose. Non strofini la sede cutanea dove ha effettuato l'iniezione. Si assicuri che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e si ricordi di ruotare la sede di iniezione, come le é stato detto.

Se prende più Humalog Mix25 di quanto deve
Se prende più Humalog Mix25 di quanto deve, può verificarsi una diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.
Se il livello di zucchero nel sangue é basso **(ipoglicemia lieve),** mangi delle tavolette di glucosio, dello zucchero o assuma una bevanda zuccherata. Poi mangi frutta, biscotti o un panino, come le ha suggerito il medico e stia a riposo. Spesso questo é sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se si accorge che sta peggiorando e ha il respiro corto e la cute impallidisce, informi immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastanza gravi. Assuma del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottiene una risposta positiva con il glucagone, deve essere ricoverato in ospedale. Chieda al medico informazioni sull'impiego del glucagone.

Se dimentica di usare Humalog Mix25
Se prende meno Humalog Mix25 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Ipoglicemie (basso livello di zucchero nel sangue) o iperglicemie (alto livello di zucchero nel sangue) non trattate adeguatamente possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte (vedere i paragrafi A e B della sezione 4 "Possibili effetti indesiderati").

Tre semplici accorgimenti per evitare situazioni di ipoglicemia o iperglicemia:
- Tenga sempre di scorta alcune siringhe ed un flaconcino di Humalog Mix25.
- Porti sempre con sé un documento che indichi che è diabetico.
- Porti sempre con sé dello zucchero.

Se interrompe il trattamento con Humalog Mix25
Se prende meno Humalog Mix25 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Humalog Mix25 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'allergia locale è comune (da ≥ 1/100 a <1/10). In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o alcune settimane. Se ciò si verifica, informi il medico.

L'allergia sistemica è rara (da ≥ 1/10.000 a <1/1.000). I sintomi sono:
- eruzione cutanea in tutto il corpo
- respirazione difficoltosa
- dispnea
- abbassamento della pressione arteriosa
- battito cardiaco accelerato
- sudorazione

Se ritiene che Humalog Mix25 le stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avverta immediatamente il medico.

La lipodistrofia (ispessimento o formazione di lieve depressione della cute) non è comune (da ≥ 1/1.000 a <1/100). Se le sembra che la cute si stia ispessendo o che vi sia formazione di lieve depressione nella sede di iniezione, informi il medico.

E' stato riportato edema (ad esempio gonfiore alle braccia, alle caviglie; ritenzione di liquidi), in particolare all'inizio della terapia insulinica o durante una modifica della terapia per migliorare il controllo della glicemia.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Comuni problemi del diabete

A. Ipoglicemia
Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) significa che non c'é abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:
- una dose eccessiva di Humalog Mix25 o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un preesistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il suo livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:
- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia eviti situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio lei od altri.

B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica
Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel suo organismo non c'é abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:
- mancata assunzione di Humalog o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, nell'arco di molte ore o giorni. Essi comprendono:
- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi. **Cerchi immediatamente un'assistenza medica.**

C. Malattie
Se ha una malattia, in particolare se si sente o sta male, il suo fabbisogno insulinico può variare. **Anche quando non sta mangiando normalmente, ha comunque bisogno di insulina.** Faccia l'esame delle urine e del sangue; quando sta male segua le precauzioni che già conosce ed informi il medico.

5. Come conservare Humalog Mix25

Prima dell'uso conservare Humalog Mix25 in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l'uso conservare il flaconcino in frigorifero (2°C - 8°C) o a temperatura ambiente fino a 30°C ed eliminarlo dopo 28 giorni. Non tenerlo vicino ad una fonte di calore o alla luce diretta del sole.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Humalog Mix25 dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi Humalog Mix25 se sono presenti residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti del flaconcino, che conferiscono ad esso un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino
- Il principio attivo è l'insulina lispro. L'insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante". E' una forma modificata di insulina umana, ed é quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L'insulina lispro è strutturalmente simile all'insulina umana, che é un ormone naturale prodotto dal pancreas.
- Gli eccipienti sono protamina solfato, *m*-cresolo, fenolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico $7H_2O$, zinco ossido ed acqua per preparazioni iniettabili. Sodio idrossido o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

Descrizione dell'aspetto di Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino e contenuto della confezione
Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile è una sospensione bianca sterile e contiene 100 unità di insulina lispro per ogni millilitro (100 U/ml) di sospensione iniettabile. Il 25% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 è disciolto in acqua. Il 75% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 è presente in sospensione insieme al solfato di protamina. Ogni flaconcino contiene 1.000 unità (10 millilitri). Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino è disponibile in una confezione da 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino é prodotto da:
- Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia,
- Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, 35396 Giessen, Germania,
- Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spagna.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su Humalog Mix25, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 6000

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France S.A.S.
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia
insulina lispro

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Humalog Mix25 e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Humalog Mix25
3. Come usare Humalog Mix25
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Humalog Mix25
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Humalog Mix25 e a che cosa serve

Humalog Mix25 viene usato per la terapia del diabete. Humalog Mix25 è una sospensione premiscelata. Il principio attivo in esso contenuto é l'insulina lispro. Il 25% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 è disciolto in acqua ed agisce più rapidamente dell'insulina umana normale grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina. Il 75% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 è presente in sospensione insieme al solfato di protamina, di modo che la sua azione risulta essere prolungata.

La sua malattia, il diabete, deriva dal fatto che il suo pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog Mix25 sostituisce l'insulina prodotta dal suo organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Humalog Mix25 agisce molto rapidamente e più a lungo rispetto all'insulina solubile. Di norma deve iniettarsi Humalog Mix25 entro i 15 minuti precedenti un pasto.

Il medico può prescriverle sia l'uso di Humalog Mix25 che di un'insulina ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionato con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Faccia molta attenzione quando cambia il tipo di insulina.

2. Cosa deve sapere prima di usare Humalog Mix25

NON usi Humalog Mix25
- Se ritiene che stia subentrando una situazione di **ipoglicemia** (basso livello di zucchero nel sangue). Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve (vedere paragrafo 3: Se prende più Humalog Mix25 di quanto deve).
- Se è **allergico** (ipersensibile) all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

- Se il suo livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che sta effettuando, potrebbe non accorgersi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. I segni premonitori sono elencati più avanti in questo foglio. Deve porre molta attenzione all'orario dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Deve inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.
- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il passaggio dall'insulina animale all'insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se ha frequentemente ipoglicemia, o ha difficoltà nel riconoscerla, ne parli con il medico.
- Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, lo riferisca al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
  - E' stato malato di recente?
  - Ha problemi al fegato o ai reni?
  - Sta facendo più esercizio fisico del solito?
- Il suo fabbisogno insulinico può cambiare se assume dell'alcool.
- Inoltre avverta il medico, il farmacista o un infermiere del centro antidiabetico se sta programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando è a casa.
- Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato da lunga data e una malattia cardiaca o un precedente evento cerebrovascolare che sono stati trattati con pioglitazone e insulina hanno riportato lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Informi il medico non appena possibile, se manifesta i segni di un'insufficienza cardiaca come un insolito respiro affannoso, un rapido aumento del peso corporeo o un gonfiore localizzato (edema).

Altri medicinali e Humalog Mix25

I suoi fabbisogni insulinici possono cambiare se sta assumendo

- la pillola anticoncezionale,
- cortisonici,
- una terapia sostitutiva con ormone tiroideo,
- ipoglicemizzanti orali,
- acido acetilsalicilico,
- antibiotici sulfamidici,
- octreotide,
- beta$_2$-agonisti (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina),
- beta-bloccanti,
- alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina),
- danazolo,
- alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (ad esempio captopril, enalapril) e
- antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica (vedere il paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

Gravidanza e allattamento

E' incinta, o sta programmando una gravidanza, o sta allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se sta allattando, potrebbe aver bisogno di modificare la quantità di insulina che sta assumendo o la dieta. Chieda consiglio al medico.

Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari
La sua capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se ha una reazione ipoglicemica. Tenga presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio se stesso od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Deve consultare il medico sulla opportunità di porsi alla guida se ha:
- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

3. Come usare Humalog Mix25

La cartuccia da 3 ml deve essere utilizzata solo con penne da 3 ml. Non usare con penne da 1,5 ml.

Controlli sempre sulla confezione e sull'etichetta della cartuccia il nome e il tipo di insulina che le viene consegnata dal farmacista. Si assicuri che la sua confezione di Humalog Mix25 corrisponda a quella che il medico le ha prescritto.

Usi sempre Humalog Mix25 seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

Dosaggio
- Di norma, deve iniettarsi Humalog Mix25 nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, può effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, segua esattamente le istruzioni del medico: esse valgono esclusivamente per lei. Le segua esattamente e si faccia controllare periodicamente nel centro antidiabetico.
- Se cambia il tipo di insulina che sta usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potrebbe avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.
- Effettui l'iniezione di Humalog Mix25 sotto la cute. Non si somministri il farmaco utilizzando un'altra via di somministrazione. In nessun caso Humalog Mix25 deve essere somministrato per via endovenosa.

Preparazione di Humalog Mix25
- Immediatamente prima dell'uso, le cartucce contenenti Humalog Mix25 devono essere ruotate 10 volte tra i palmi delle mani e capovolte di 180° per 10 volte per riportare l'insulina in sospensione fino a che essa appare uniformemente torbida o lattescente. Se ciò non accade, ripetere il suddetto procedimento fino a che i componenti risultino essere miscelati. Le cartucce sono provviste di una piccola biglia di vetro che agevola il mescolamento. Non agitare con forza, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può compromettere la corretta misurazione della dose. Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

Preparazione della penna
- Per prima cosa, si lavi le mani. Disinfetti la membrana di gomma della cartuccia.
- **Deve usare Humalog Mix25 cartucce solo con penne compatibili con marchio CE. Si assicuri che le parole Humalog o Lilly cartucce siano menzionate nel foglio illustrativo che si accompagna alla sua penna. La cartuccia da 3 ml può essere usata solo con la penna da 3 ml.**
- Segua le istruzioni accluse alla penna. Metta la cartuccia nella penna.
- Predisponga la dose a 1 o 2 unità. Quindi tenga la penna con l'ago inserito rivolto verso l'alto e dia dei colpetti sul lato della penna in modo da provocare la fuoriuscita di bolle d'aria. Con la penna ancora rivolta verso l'alto, prema il pulsante di iniezione fino a quando dall'ago non esce

una goccia di Humalog Mix25. Alcune piccole bolle d'aria potrebbero essere rimaste nella penna; esse non sono pericolose, ma se risultano essere troppo grandi potrebbero rendere meno precisa la dose da iniettare.

Iniezione di Humalog Mix25

- Prima di effettuare l'iniezione, si disinfetti la cute secondo le istruzioni ricevute. Si inietti il farmaco sottocute, come le é stato insegnato. Non lo inietti direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasci l'ago nella cute per 5 secondi per essere sicuro di essersi iniettato l'intera dose. Non strofini la sede cutanea dove ha effettuato l'iniezione. Si assicuri che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e si ricordi di ruotare la sede di iniezione, come le é stato detto.

Dopo l'iniezione

- Non appena ha terminato l'iniezione, tolga l'ago dalla penna usando il cappuccio esterno dell'ago. Tale operazione le consentirà di mantenere Humalog Mix25 sterile, di evitare una fuoriuscita del farmaco, di interrompere il passaggio di aria nella penna e di impedire un intasamento dell'ago. **Non condivida con altri i suoi aghi**. Non condivida con altri la sua penna. Riposizioni il cappuccio sulla penna. Lasci la cartuccia nella penna.

Iniezioni successive

- Prima di ogni successiva iniezione, selezioni 1 o 2 unità e prema, attivandolo, il meccanismo di iniezione tenendo la penna rivolta verso l'alto fino a provocare la fuoriuscita dall'ago di una goccia di Humalog Mix25. Può valutare quanto Humalog è rimasto nella cartuccia osservandone il livello sul lato di essa. La distanza tra ogni linea corrisponde circa a 20 unità. Se non ne è rimasta abbastanza per la dose successiva, cambi la cartuccia.

Non misceli nessun'altra insulina in Humalog Mix25 cartuccia. Una volta che la cartuccia è vuota, non la riutilizzi.

Se prende più Humalog Mix25 di quanto deve

Se prende più Humalog Mix25 di quanto deve, può verificarsi una diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.
Se il livello di zucchero nel sangue é basso **(ipoglicemia lieve)**, mangi delle tavolette di glucosio, dello zucchero o assuma una bevanda zuccherata. Poi mangi frutta, biscotti o un panino, come le ha suggerito il medico e stia a riposo. Spesso questo é sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se si accorge che sta peggiorando e ha il respiro corto e la cute impallidisce, informi immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastanza gravi. Assuma del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottiene una risposta positiva con il glucagone, deve essere ricoverato in ospedale. Chieda al medico informazioni sull'impiego del glucagone.

Se dimentica di usare Humalog Mix25

Se prende meno Humalog Mix25 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Ipoglicemie (basso livello di zucchero nel sangue) o iperglicemie (alto livello di zucchero nel sangue) non trattate adeguatamente possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte (vedere i paragrafi A e B della sezione 4 "Possibili effetti indesiderati").

Tre semplici accorgimenti per evitare situazioni di ipoglicemia o iperglicemia:

- Tenga sempre di scorta alcune siringhe ed un flaconcino di Humalog Mix25, oppure una penna di riserva e delle cartucce, nel caso che lei perda la sua penna o le cartucce o che queste risultino danneggiate.
- Porti sempre con sé un documento che indichi che è diabetico.
- Porti sempre con sé dello zucchero.

Se interrompe il trattamento con Humalog Mix25
Se prende meno Humalog Mix25 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Humalog Mix25 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'allergia locale è comune (da ≥ 1/100 a <1/10). In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o alcune settimane. Se ciò si verifica, informi il medico.

L'allergia sistemica è rara (da ≥ 1/10.000 a <1/1.000). I sintomi sono:
- eruzione cutanea in tutto il corpo
- respirazione difficoltosa
- dispnea
- abbassamento della pressione arteriosa
- battito cardiaco accelerato
- sudorazione

Se ritiene che Humalog Mix25 le stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avverta immediatamente il medico.

La lipodistrofia (ispessimento o formazione di lieve depressione della cute) non è comune (da ≥ 1/1.000 a <1/100). Se le sembra che la cute si stia ispessendo o che vi sia formazione di lieve depressione nella sede di iniezione, informi il medico.

E' stato riportato edema (ad esempio gonfiore alle braccia, alle caviglie; ritenzione di liquidi), in particolare all'inizio della terapia insulinica o durante una modifica della terapia per migliorare il controllo della glicemia.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Comuni problemi del diabete

A. Ipoglicemia
Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) significa che non c'é abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:
- una dose eccessiva di Humalog Mix25 o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un preesistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il suo livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:
- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia eviti situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio lei od altri.

B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica

Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel suo organismo non c'é abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, nell'arco di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi. **Cerchi immediatamente un'assistenza medica.**

C. Malattie

Se ha una malattia, in particolare se si sente o sta male, il suo fabbisogno insulinico può variare. **Anche quando non sta mangiando normalmente, ha comunque bisogno di insulina.** Faccia l'esame delle urine e del sangue; quando sta male segua le precauzioni che già conosce ed informi il medico.

5. Come conservare Humalog Mix25

Prima dell'uso conservare Humalog Mix25 in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l'uso conservare la cartuccia a temperatura ambiente (15° - 30°C) ed eliminarla dopo 28 giorni. Non tenere il prodotto vicino ad una fonte di calore o alla luce diretta del sole.Non conservi in frigorifero la penna o le cartucce che sta usando. La penna contenente la cartuccia non deve essere conservata con l'ago inserito.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Humalog Mix25 dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi Humalog Mix25 se sono presenti residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia
- Il principio attivo è l'insulina lispro. L'insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante". E' una forma modificata di insulina umana, ed é quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L'insulina lispro è strutturalmente simile all'insulina umana, che é un ormone naturale prodotto dal pancreas.
- Gli eccipienti sono protamina solfato, *m*-cresolo, fenolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico $7H_2O$, zinco ossido ed acqua per preparazioni iniettabili. Sodio idrossido o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

Descrizione dell'aspetto di Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia e contenuto della confezione
Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile è una sospensione bianca sterile e contiene 100 unità di insulina lispro per ogni millilitro (100 U/ml) di sospensione iniettabile. Il 25% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 è disciolto in acqua. Il 75% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 è presente in sospensione insieme al solfato di protamina. Ogni cartuccia contiene 300 unità (3 millilitri). Le cartucce sono disponibili in una confezione da 5 cartucce o in una confezione multipla di 2 confezioni da 5 cartucce. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia é prodotto da:
- Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
- Eli Lilly Italia S.p.A., Via A. Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, Firenze, Italia.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su Humalog Mix25, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 6000

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6817 280

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France S.A.S.
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Österreich
Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino
insulina lispro

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Humalog Mix50 e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Humalog Mix50
3. Come usare Humalog Mix50
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Humalog Mix50
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Humalog Mix50 e a che cosa serve

Humalog Mix50 viene usato per la terapia del diabete. Humalog Mix50 è una sospensione premiscelata. Il principio attivo in esso contenuto é l'insulina lispro. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 è disciolto in acqua ed agisce più rapidamente dell'insulina umana normale grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 è presente in sospensione insieme al solfato di protamina, di modo che la sua azione risulta essere prolungata.

La sua malattia, il diabete, deriva dal fatto che il suo pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog Mix50 sostituisce l'insulina prodotta dal suo organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Humalog Mix50 agisce molto rapidamente e più a lungo rispetto all'insulina solubile. Di norma deve iniettarsi Humalog Mix50 entro i 15 minuti precedenti un pasto.

Il medico può prescriverle sia l'uso di Humalog Mix50 che di un'insulina ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionato con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Faccia molta attenzione quando cambia il tipo di insulina.

2. Cosa deve sapere prima di usare Humalog Mix50

NON usi Humalog Mix50
- Se ritiene che stia subentrando una situazione di **ipoglicemia** (basso livello di zucchero nel sangue). Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve (vedere paragrafo 3: Se prende più Humalog Mix50 di quanto deve).
- Se è **allergico** (ipersensibile) all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

- Se il suo livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che sta effettuando, potrebbe non accorgersi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. I segni premonitori sono elencati più avanti in questo foglio. Deve porre molta attenzione all'orario dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Deve inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.
- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il passaggio dall'insulina animale all'insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se ha frequentemente ipoglicemia, o ha difficoltà nel riconoscerla, ne parli con il medico.
- Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, lo riferisca al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
  - E' stato malato di recente?
  - Ha problemi al fegato o ai reni?
  - Sta facendo più esercizio fisico del solito?
- Il suo fabbisogno insulinico può cambiare se assume dell'alcool.
- Inoltre avverta il medico, il farmacista o un infermiere del centro antidiabetico se sta programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando è a casa.
- Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato da lunga data e una malattia cardiaca o un precedente evento cerebrovascolare che sono stati trattati con pioglitazone e insulina hanno riportato lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Informi il medico non appena possibile, se manifesta i segni di un'insufficienza cardiaca come un insolito respiro affannoso, un rapido aumento del peso corporeo o un gonfiore localizzato (edema).

Altri medicinali e Humalog Mix50

I suoi fabbisogni insulinici possono cambiare se sta assumendo

- la pillola anticoncezionale,
- cortisonici,
- una terapia sostitutiva con ormone tiroideo,
- ipoglicemizzanti orali,
- acido acetilsalicilico,
- antibiotici sulfamidici,
- octreotide,
- beta$_2$-agonisti (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina),
- beta-bloccanti,
- alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina),
- danazolo,
- alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (ad esempio captopril, enalapril) e
- antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica (vedere il paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

Gravidanza e allattamento

E' incinta, o sta programmando una gravidanza, o sta allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se sta allattando, potrebbe aver bisogno di modificare la quantità di insulina che sta assumendo o la dieta. Chieda consiglio al medico.

Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari
La sua capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se ha una reazione ipoglicemica. Tenga presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio se stesso od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Deve consultare il medico sulla opportunità di porsi alla guida se ha:
- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

3. Come usare Humalog Mix50

Controlli sempre sulla confezione e sull'etichetta del flaconcino il nome e il tipo di insulina che le viene consegnata dal farmacista. Si assicuri che la sua confezione di Humalog Mix50 corrisponda a quella che il medico le ha prescritto.

Usi sempre Humalog Mix50 seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

Dosaggio
- Di norma, deve iniettarsi Humalog Mix50 nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, può effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, segua esattamente le istruzioni del medico: esse valgono esclusivamente per lei. Le segua esattamente e si faccia controllare periodicamente nel centro antidiabetico.
- Se cambia il tipo di insulina che sta usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potrebbe avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.
- Effettui l'iniezione di Humalog Mix50 sotto la cute. Non si somministri il farmaco utilizzando un'altra via di somministrazione. In nessun caso Humalog Mix50 deve essere somministrato per via endovenosa.

Preparazione di Humalog Mix50
- Prima dell'uso, i flaconcini contenenti Humalog Mix50 devono essere ruotati tra i palmi delle mani per riportare l'insulina in sospensione fino a che essa appare uniformemente torbida o lattescente. Non agitare con forza, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può compromettere la corretta misurazione della dose. I flaconcini devono essere esaminati frequentemente e non devono essere utilizzati se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti del flaconcino, che conferiscono ad esso un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

Iniezione di Humalog Mix50
- Per prima cosa, si lavi le mani.
- Prima di effettuare l'iniezione, si disinfetti la cute secondo le istruzioni ricevute. Disinfetti il tappo di gomma del flaconcino, ma non lo rimuova.
- Usi una siringa ed un ago sterili per perforare il tappo di gomma ed aspirare la quantità necessaria di Humalog Mix50 che si deve iniettare. Il medico od il centro antidiabetico le indicheranno esattamente come fare. **Eviti assolutamente di condividere con altri siringhe ed aghi.**
- Si inietti il farmaco sottocute, come le é stato insegnato. Non lo inietti direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasci l'ago nella cute per 5 secondi per essere sicuro di essersi iniettato l'intera dose. Non strofini la sede cutanea dove ha effettuato l'iniezione. Si assicuri che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e si ricordi di ruotare la sede di iniezione, come le é stato detto.

Se prende più Humalog Mix50 di quanto deve
Se prende più Humalog Mix50 di quanto deve, può verificarsi una diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.
Se il livello di zucchero nel sangue é basso **(ipoglicemia lieve),** mangi delle tavolette di glucosio, dello zucchero o assuma una bevanda zuccherata. Poi mangi frutta, biscotti o un panino, come le ha suggerito il medico e stia a riposo. Spesso questo é sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se si accorge che sta peggiorando e ha il respiro corto e la cute impallidisce, informi immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastanza gravi. Assuma del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottiene una risposta positiva con il glucagone, deve essere ricoverato in ospedale. Chieda al medico informazioni sull'impiego del glucagone.

Se dimentica di usare Humalog Mix50
Se prende meno Humalog Mix50 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Ipoglicemie (basso livello di zucchero nel sangue) o iperglicemie (alto livello di zucchero nel sangue) non trattate adeguatamente possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte (vedere i paragrafi A e B della sezione 4 "Possibili effetti indesiderati").

Tre semplici accorgimenti per evitare situazioni di ipoglicemia o iperglicemia:
- Tenga sempre di scorta alcune siringhe ed un flaconcino di Humalog Mix50.
- Porti sempre con sé un documento che indichi che è diabetico.
- Porti sempre con sé dello zucchero.

Se interrompe il trattamento con Humalog Mix50
Se prende meno Humalog Mix50 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Humalog Mix50 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'allergia locale è comune (da ≥ 1/100 a <1/10). In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o alcune settimane. Se ciò si verifica, informi il medico.

L'allergia sistemica è rara (da ≥ 1/10.000 a <1/1.000). I sintomi sono:
- eruzione cutanea in tutto il corpo
- respirazione difficoltosa
- dispnea
- abbassamento della pressione arteriosa
- battito cardiaco accelerato
- sudorazione

Se ritiene che Humalog Mix50 le stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avverta immediatamente il medico.

La lipodistrofia (ispessimento o formazione di lieve depressione della cute) non è comune (da ≥ 1/1.000 a <1/100). Se le sembra che la cute si stia ispessendo o che vi sia formazione di lieve depressione nella sede di iniezione, informi il medico.

E' stato riportato edema (ad esempio gonfiore alle braccia, alle caviglie; ritenzione di liquidi), in particolare all'inizio della terapia insulinica o durante una modifica della terapia per migliorare il controllo della glicemia.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Comuni problemi del diabete

A. Ipoglicemia
Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) significa che non c'é abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:
- una dose eccessiva di Humalog Mix50 o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un preesistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il suo livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:
- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia eviti situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio lei od altri.

B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica
Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel suo organismo non c'é abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:
- mancata assunzione di Humalog o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, nell'arco di molte ore o giorni. Essi comprendono:
- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi. **Cerchi immediatamente un'assistenza medica.**

C. Malattie
Se ha una malattia, in particolare se si sente o sta male, il suo fabbisogno insulinico può variare. **Anche quando non sta mangiando normalmente, ha comunque bisogno di insulina.** Faccia l'esame delle urine e del sangue; quando sta male segua le precauzioni che già conosce ed informi il medico.

5. Come conservare Humalog Mix50

Prima dell'uso conservare Humalog Mix50 in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l'uso conservare il flaconcino in frigorifero (2°C - 8°C) o a temperatura ambiente fino a 30°C ed eliminarlo dopo 28 giorni. Non tenerlo vicino ad una fonte di calore o alla luce diretta del sole.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Humalog Mix50 dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi Humalog Mix50 se sono presenti residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti del flaconcino, che conferiscono ad esso un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino
- Il principio attivo è l'insulina lispro. L'insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante". E' una forma modificata di insulina umana, ed é quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L'insulina lispro è strutturalmente simile all'insulina umana, che é un ormone naturale prodotto dal pancreas.
- Gli eccipienti sono protamina solfato, *m*-cresolo, fenolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico $7H_2O$, zinco ossido ed acqua per preparazioni iniettabili. Sodio idrossido o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

Descrizione dell'aspetto di Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino e contenuto della confezione
Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile è una sospensione bianca sterile e contiene 100 unità di insulina lispro per ogni millilitro (100 U/ml) di sospensione iniettabile. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 è disciolto in acqua. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 è presente in sospensione insieme al solfato di protamina. Ogni flaconcino contiene 1.000 unità (10 millilitri). Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino è disponibile in una confezione da 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino é prodotto da:
- Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
- Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, 35396 Giessen, Germania.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su Humalog Mix50, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 6000

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France S.A.S.
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornatoil {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia
insulina lispro

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Humalog Mix50 e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Humalog Mix50
3. Come usare Humalog Mix50
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Humalog Mix50
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Humalog Mix50 e a che cosa serve

Humalog Mix50 viene usato per la terapia del diabete. Humalog Mix50 è una sospensione premiscelata. Il principio attivo in esso contenuto é l'insulina lispro. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 è disciolto in acqua ed agisce più rapidamente dell'insulina umana normale grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 è presente in sospensione insieme al solfato di protamina, di modo che la sua azione risulta essere prolungata.

La sua malattia, il diabete, deriva dal fatto che il suo pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog Mix50 sostituisce l'insulina prodotta dal suo organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Humalog Mix50 agisce molto rapidamente e più a lungo rispetto all'insulina solubile. Di norma deve iniettarsi Humalog Mix50 entro i 15 minuti precedenti un pasto.

Il medico può prescriverle sia l'uso di Humalog Mix50 che di un'insulina ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionato con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Faccia molta attenzione quando cambia il tipo di insulina.

2. Cosa deve sapere prima di usare Humalog Mix50

NON usi Humalog Mix50
- Se ritiene che stia subentrando una situazione di **ipoglicemia** (basso livello di zucchero nel sangue). Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve (vedere paragrafo 3: Se prende più Humalog Mix50 di quanto deve).
- Se è **allergico** (ipersensibile) all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

- Se il suo livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che sta effettuando, potrebbe non accorgersi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. I segni premonitori sono elencati più avanti in questo foglio. Deve porre molta attenzione all'orario dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Deve inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.
- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il passaggio dall'insulina animale all'insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se ha frequentemente ipoglicemia, o ha difficoltà nel riconoscerla, ne parli con il medico.
- Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, lo riferisca al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
  - E' stato malato di recente?
  - Ha problemi al fegato o ai reni?
  - Sta facendo più esercizio fisico del solito?
- Il suo fabbisogno insulinico può cambiare se assume dell'alcool.
- Inoltre avverta il medico, il farmacista o un infermiere del centro antidiabetico se sta programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando è a casa.
- Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato da lunga data e una malattia cardiaca o un precedente evento cerebrovascolare che sono stati trattati con pioglitazone e insulina hanno riportato lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Informi il medico non appena possibile, se manifesta i segni di un'insufficienza cardiaca come un insolito respiro affannoso, un rapido aumento del peso corporeo o un gonfiore localizzato (edema).

Altri medicinali e Humalog Mix50

I suoi fabbisogni insulinici possono cambiare se sta assumendo

- la pillola anticoncezionale,
- cortisonici,
- una terapia sostitutiva con ormone tiroideo,
- ipoglicemizzanti orali,
- acido acetilsalicilico,
- antibiotici sulfamidici,
- octreotide,
- beta$_2$-agonisti (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina),
- beta-bloccanti,
- alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina),
- danazolo,
- alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (ad esempio captopril, enalapril) e
- antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica (vedere il paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

Gravidanza e allattamento

E' incinta, o sta programmando una gravidanza, o sta allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se sta allattando, potrebbe aver bisogno di modificare la quantità di insulina che sta assumendo o la dieta. Chieda consiglio al medico.

Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari
La sua capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se ha una reazione ipoglicemica. Tenga presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio se stesso od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Deve consultare il medico sulla opportunità di porsi alla guida se ha:
- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

3. Come usare Humalog Mix50

La cartuccia da 3 ml deve essere utilizzata solo con penne da 3 ml. Non usare con penne da 1,5 ml.

Controlli sempre sulla confezione e sull'etichetta della cartuccia il nome e il tipo di insulina che le viene consegnata dal farmacista. Si assicuri che la sua confezione di Humalog Mix50 corrisponda a quella che il medico le ha prescritto.

Usi sempre Humalog Mix50 seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

Dosaggio
- Di norma, deve iniettarsi Humalog Mix50 nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, può effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, segua esattamente le istruzioni del medico: esse valgono esclusivamente per lei. Le segua esattamente e si faccia controllare periodicamente nel centro antidiabetico.
- Se cambia il tipo di insulina che sta usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potrebbe avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.
- Effettui l'iniezione di Humalog Mix50 sotto la cute. Non si somministri il farmaco utilizzando un'altra via di somministrazione. In nessun caso Humalog Mix50 deve essere somministrato per via endovenosa.

Preparazione di Humalog Mix50
- Immediatamente prima dell'uso, le cartucce contenenti Humalog Mix50 devono essere ruotate 10 volte tra i palmi delle mani e capovolte di 180° per 10 volte per riportare l'insulina in sospensione fino a che essa appare uniformemente torbida o lattescente. Se ciò non accade, ripetere il suddetto procedimento fino a che i componenti risultino essere miscelati. Le cartucce sono provviste di una piccola biglia di vetro che agevola il mescolamento. Non agitare con forza, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può compromettere la corretta misurazione della dose. Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

Preparazione della penna
- Per prima cosa, si lavi le mani. Disinfetti la membrana di gomma della cartuccia.
- **Deve usare Humalog Mix50 cartucce solo con penne compatibili con marchio CE. Si assicuri che le parole Humalog o Lilly cartucce siano menzionate nel foglio illustrativo che si accompagna alla sua penna. La cartuccia da 3 ml può essere usata solo con la penna da 3 ml.**
- Segua le istruzioni accluse alla penna. Metta la cartuccia nella penna.
- Predisponga la dose a 1 o 2 unità. Quindi tenga la penna con l'ago inserito rivolto verso l'alto e dia dei colpetti sul lato della penna in modo da provocare la fuoriuscita di bolle d'aria. Con la penna ancora rivolta verso l'alto, prema il pulsante di iniezione fino a quando dall'ago non esce

una goccia di Humalog Mix50. Alcune piccole bolle d'aria potrebbero essere rimaste nella penna; esse non sono pericolose, ma se risultano essere troppo grandi potrebbero rendere meno precisa la dose da iniettare.

Iniezione di Humalog Mix50
- Prima di effettuare l'iniezione, si disinfetti la cute secondo le istruzioni ricevute. Si inietti il farmaco sottocute, come le é stato insegnato. Non lo inietti direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasci l'ago nella cute per 5 secondi per essere sicuro di essersi iniettato l'intera dose. Non strofini la sede cutanea dove ha effettuato l'iniezione. Si assicuri che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e si ricordi di ruotare la sede di iniezione, come le é stato detto.

Dopo l'iniezione
- Non appena ha terminato l'iniezione, tolga l'ago dalla penna usando il cappuccio esterno dell'ago. Tale operazione le consentirà di mantenere Humalog Mix50 sterile, di evitare una fuoriuscita del farmaco, di interrompere il passaggio di aria nella penna e di impedire un intasamento dell'ago. **Non condivida con altri i suoi aghi**. Non condivida con altri la sua penna. Riposizioni il cappuccio sulla penna. Lasci la cartuccia nella penna.

Iniezioni successive
- Prima di ogni successiva iniezione, selezioni 1 o 2 unità e prema, attivandolo, il meccanismo di iniezione tenendo la penna rivolta verso l'alto fino a provocare la fuoriuscita dall'ago di una goccia di Humalog Mix50. Può valutare quanto Humalog è rimasto nella cartuccia osservandone il livello sul lato di essa. La distanza tra ogni linea corrisponde circa a 20 unità. Se non ne è rimasta abbastanza per la dose successiva, cambi la cartuccia.

Non misceli nessun'altra insulina in Humalog Mix50 cartuccia. Una volta che la cartuccia è vuota, non la riutilizzi.

Se prende più Humalog Mix50 di quanto deve
Se prende più Humalog Mix50 di quanto deve, può verificarsi una diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.
Se il livello di zucchero nel sangue é basso **(ipoglicemia lieve),** mangi delle tavolette di glucosio, dello zucchero o assuma una bevanda zuccherata. Poi mangi frutta, biscotti o un panino, come le ha suggerito il medico e stia a riposo. Spesso questo é sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se si accorge che sta peggiorando e ha il respiro corto e la cute impallidisce, informi immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastanza gravi. Assuma del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottiene una risposta positiva con il glucagone, deve essere ricoverato in ospedale. Chieda al medico informazioni sull'impiego del glucagone.

Se dimentica di usare Humalog Mix50
Se prende meno Humalog Mix50 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Ipoglicemie (basso livello di zucchero nel sangue) o iperglicemie (alto livello di zucchero nel sangue) non trattate adeguatamente possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte (vedere i paragrafi A e B della sezione 4 "Possibili effetti indesiderati").

Tre semplici accorgimenti per evitare situazioni di ipoglicemia o iperglicemia:
- Tenga sempre di scorta alcune siringhe ed un flaconcino di Humalog Mix50, oppure una penna di riserva e delle cartucce, nel caso che lei perda la sua penna o le cartucce o che queste risultino danneggiate.
- Porti sempre con sé un documento che indichi che è diabetico.
- Porti sempre con sé dello zucchero.

Se interrompe il trattamento con Humalog Mix50
Se prende meno Humalog Mix50 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Humalog Mix50 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'allergia locale è comune (da ≥ 1/100 a <1/10). In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o alcune settimane. Se ciò si verifica, informi il medico.

L'allergia sistemica è rara (da ≥ 1/10.000 a <1/1.000). I sintomi sono:
- eruzione cutanea in tutto il corpo
- respirazione difficoltosa
- dispnea
- abbassamento della pressione arteriosa
- battito cardiaco accelerato
- sudorazione

Se ritiene che Humalog Mix50 le stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avverta immediatamente il medico.

La lipodistrofia (ispessimento o formazione di lieve depressione della cute) non è comune (da ≥ 1/1.000 a <1/100). Se le sembra che la cute si stia ispessendo o che vi sia formazione di lieve depressione nella sede di iniezione, informi il medico.

E' stato riportato edema (ad esempio gonfiore alle braccia, alle caviglie; ritenzione di liquidi), in particolare all'inizio della terapia insulinica o durante una modifica della terapia per migliorare il controllo della glicemia.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Comuni problemi del diabete

A. Ipoglicemia
Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) significa che non c'é abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:
- una dose eccessiva di Humalog Mix50 o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un preesistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il suo livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:
- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia eviti situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio lei od altri.

B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica

Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel suo organismo non c'é abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, nell'arco di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi. **Cerchi immediatamente un'assistenza medica.**

C. Malattie

Se ha una malattia, in particolare se si sente o sta male, il suo fabbisogno insulinico può variare. **Anche quando non sta mangiando normalmente, ha comunque bisogno di insulina.** Faccia l'esame delle urine e del sangue; quando sta male segua le precauzioni che già conosce ed informi il medico.

5. Come conservare Humalog Mix50

Prima dell'uso conservare Humalog Mix50 in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l'uso conservare la cartuccia a temperatura ambiente (15° - 30°C) ed eliminarla dopo 28 giorni. Non tenere il prodotto vicino ad una fonte di calore o alla luce diretta del sole.Non conservi in frigorifero la penna o le cartucce che sta usando. La penna contenente la cartuccia non deve essere conservata con l'ago inserito.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Humalog Mix50 dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi Humalog Mix50 se sono presenti residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia
- Il principio attivo è l'insulina lispro. L'insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante". E' una forma modificata di insulina umana, ed é quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L'insulina lispro è strutturalmente simile all'insulina umana, che é un ormone naturale prodotto dal pancreas.
- Gli eccipienti sono protamina solfato, *m*-cresolo, fenolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico $7H_2O$, zinco ossido ed acqua per preparazioni iniettabili. Sodio idrossido o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

Descrizione dell'aspetto di Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia e contenuto della confezione
Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile è una sospensione bianca sterile e contiene 100 unità di insulina lispro per ogni millilitro (100 U/ml) di sospensione iniettabile. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 è disciolto in acqua. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 è presente in sospensione insieme al solfato di protamina. Ogni cartuccia contiene 300 unità (3 millilitri). Le cartucce sono disponibili in una confezione da 5 cartucce o in una confezione multipla di 2 confezioni da 5 cartucce. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia é prodotto da:
- Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
- Eli Lilly Italia S.p.A., Via A. Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, Firenze, Italia.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su Humalog Mix50, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 6000

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6817 280

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France S.A.S.
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Österreich
Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Humalog BASAL 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia
insulina lispro

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Humalog BASAL e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Humalog BASAL
3. Come usare Humalog BASAL
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Humalog BASAL
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Humalog BASAL e a che cosa serve

Humalog BASAL viene usato per la terapia del diabete. Il principio attivo in esso contenuto é l'insulina lispro. L'insulina lispro contenuta in Humalog BASAL è presente in sospensione insieme al solfato di protamina, di modo che la sua azione risulta essere prolungata.

La sua malattia, il diabete, deriva dal fatto che il suo pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog BASAL sostituisce l'insulina prodotta dal suo organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Humalog BASAL ha un tempo di azione prolungato rispetto all'insulina solubile.

Il medico può prescriverle sia l'uso di Humalog BASAL così come quello di un'insulina ad azione rapida. Ciascun tipo di insulina è confezionato con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Faccia molta attenzione quando cambia il tipo di insulina.

2. Cosa deve sapere prima di usare Humalog BASAL

NON usi Humalog BASAL
- Se ritiene che stia subentrando una situazione di **ipoglicemia** (basso livello di zucchero nel sangue). Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve (vedere paragrafo 3: Se prende più Humalog BASAL di quanto deve).
- Se è **allergico** (ipersensibile) all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
- Se il suo livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che sta effettuando, potrebbe non accorgersi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. I segni premonitori sono elencati più avanti in questo foglio. Deve porre molta attenzione all'orario dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Deve inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.
- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il passaggio dall'insulina animale all'insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano

meno evidenti o differenti. Se ha frequentemente ipoglicemia, o ha difficoltà nel riconoscerla, ne parli con il medico.

- Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, lo riferisca al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
  - E' stato malato di recente?
  - Ha problemi al fegato o ai reni?
  - Sta facendo più esercizio fisico del solito?
- Il suo fabbisogno insulinico può cambiare se assume dell'alcool.
- Inoltre avverta il medico, il farmacista o un infermiere del centro antidiabetico se sta programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando è a casa.
- Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato da lunga data e una malattia cardiaca o un precedente evento cerebrovascolare che sono stati trattati con pioglitazone e insulina hanno riportato lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Informi il medico non appena possibile, se manifesta i segni di un'insufficienza cardiaca come un insolito respiro affannoso, un rapido aumento del peso corporeo o un gonfiore localizzato (edema).

Altri medicinali e Humalog BASAL
I suoi fabbisogni insulinici possono cambiare se sta assumendo

- la pillola anticoncezionale,
- cortisonici,
- una terapia sostitutiva con ormone tiroideo,
- ipoglicemizzanti orali,
- acido acetilsalicilico,
- antibiotici sulfamidici,
- octreotide,
- beta2-agonisti (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina),
- beta-bloccanti,
- alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina),
- danazolo,
- alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (ad esempio captopril, enalapril) e
- antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica (vedere il paragrafo "Avvertenze e pracauzioni").

Gravidanza e allattamento
E' incinta, o sta programmando una gravidanza, o sta allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se sta allattando, potrebbe aver bisogno di modificare la quantità di insulina che sta assumendo o la dieta. Chieda consiglio al medico.

Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari
La sua capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se ha una reazione ipoglicemica. Tenga presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio se stesso od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Deve consultare il medico sulla opportunità di porsi alla guida se ha:

- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

3. Come usare Humalog BASAL

La cartuccia da 3 ml deve essere utilizzata solo con penne da 3 ml. Non usare con penne da 1,5 ml.

Controlli sempre sulla confezione e sull'etichetta della cartuccia il nome e il tipo di insulina che le viene consegnata dal farmacista. Si assicuri che la sua confezione di Humalog BASAL corrisponda a quella che il medico le ha prescritto.

Usi sempre Humalog BASAL seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

Dosaggio
- Di norma, deve iniettarsi Humalog BASAL come l'insulina isofano. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, segua esattamente le istruzioni del medico: esse valgono esclusivamente per lei. Le segua esattamente e si faccia controllare periodicamente nel centro antidiabetico.
- Se cambia il tipo di insulina che sta usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potrebbe avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.
- Effettui l'iniezione di Humalog BASAL sotto la cute. Non si somministri il farmaco utilizzando un'altra via di somministrazione. In nessun caso Humalog BASAL deve essere somministrato per via endovenosa.

Preparazione di Humalog BASAL
- Immediatamente prima dell'uso, le cartucce contenenti Humalog BASAL devono essere ruotate 10 volte tra i palmi delle mani e capovolte di 180° per 10 volte per riportare l'insulina in sospensione fino a che essa appare uniformemente torbida o lattescente. Se ciò non accade, ripetere il suddetto procedimento fino a che i componenti risultino essere miscelati. Le cartucce sono provviste di una piccola biglia di vetro che agevola il mescolamento. Non agitare con forza, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può compromettere la corretta misurazione della dose. Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

Preparazione della penna
- Per prima cosa, si lavi le mani. Disinfetti la membrana di gomma della cartuccia.
- **Deve usare Humalog BASAL cartucce solo con penne compatibili con marchio CE. Si assicuri che le parole Humalog o Lilly cartucce siano menzionate nel foglio illustrativo che si accompagna alla sua penna. La cartuccia da 3 ml può essere usata solo con la penna da 3 ml.**
- Segua le istruzioni accluse alla penna. Metta la cartuccia nella penna.
- Predisponga la dose a 1 o 2 unità. Quindi tenga la penna con l'ago inserito rivolto verso l'alto e dia dei colpetti sul lato della penna in modo da provocare la fuoriuscita di bolle d'aria. Con la penna ancora rivolta verso l'alto, prema il pulsante di iniezione fino a quando dall'ago non esce una goccia di Humalog BASAL. Alcune piccole bolle d'aria potrebbero essere rimaste nella penna; esse non sono pericolose, ma se risultano essere troppo grandi potrebbero rendere meno precisa la dose da iniettare.

Iniezione di Humalog BASAL
- Prima di effettuare l'iniezione, si disinfetti la cute secondo le istruzioni ricevute. Si inietti il farmaco sottocute, come le é stato insegnato. Non lo inietti direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasci l'ago nella cute per 5 secondi per essere sicuro di essersi iniettato l'intera dose. Non strofini la sede cutanea dove ha effettuato l'iniezione. Si assicuri che il luogo di iniezione

sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e si ricordi di ruotare la sede di iniezione, come le é stato detto.

Dopo l'iniezione
- Non appena ha terminato l'iniezione, tolga l'ago dalla penna usando il cappuccio esterno dell'ago. Tale operazione le consentirà di mantenere Humalog BASAL sterile, di evitare una fuoriuscita del farmaco, di interrompere il passaggio di aria nella penna e di impedire un intasamento dell'ago. **Non condivida con altri i suoi aghi**. Non condivida con altri la sua penna. Riposizioni il cappuccio sulla penna. Lasci la cartuccia nella penna.

Iniezioni successive
- Prima di ogni successiva iniezione, selezioni 1 o 2 unità e prema, attivandolo, il meccanismo di iniezione tenendo la penna rivolta verso l'alto fino a provocare la fuoriuscita dall'ago di una goccia di Humalog BASAL. Può valutare quanto Humalog è rimasto nella cartuccia osservandone il livello sul lato di essa. La distanza tra ogni linea corrisponde circa a 20 unità. Se non ne è rimasta abbastanza per la dose successiva, cambi la cartuccia.

Non misceli nessun'altra insulina in Humalog BASAL cartuccia. Una volta che la cartuccia è vuota, non la riutilizzi.

Se prende più Humalog BASAL di quanto deve
Se prende più Humalog BASAL di quanto deve, può verificarsi una diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.
Se il livello di zucchero nel sangue é basso **(ipoglicemia lieve),** mangi delle tavolette di glucosio, dello zucchero o assuma una bevanda zuccherata. Poi mangi frutta, biscotti o un panino, come le ha suggerito il medico e stia a riposo. Spesso questo é sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se si accorge che sta peggiorando e ha il respiro corto e la cute impallidisce, informi immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastanza gravi. Assuma del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottiene una risposta positiva con il glucagone, deve essere ricoverato in ospedale. Chieda al medico informazioni sull'impiego del glucagone.

Se dimentica di usare Humalog BASAL
Se prende meno Humalog BASAL di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Ipoglicemie (basso livello di zucchero nel sangue) o iperglicemie (alto livello di zucchero nel sangue) non trattate adeguatamente possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte (vedere i paragrafi A e B della sezione 4 "Possibili effetti indesiderati").

Tre semplici accorgimenti per evitare situazioni di ipoglicemia o iperglicemia:
- Tenga sempre di scorta alcune siringhe ed un flaconcino di Humalog BASAL, oppure una penna di riserva e delle cartucce, nel caso che lei perda la sua penna o le cartucce o che queste risultino danneggiate.
- Porti sempre con sé un documento che indichi che è diabetico.
- Porti sempre con sé dello zucchero.

Se interrompe il trattamento con Humalog BASAL
Se prende meno Humalog BASAL di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Humalog BASAL può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'allergia locale è comune (da ≥ 1/100 a <1/10). In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o alcune settimane. Se ciò si verifica, informi il medico.

L'allergia sistemica è rara (da ≥ 1/10.000 a <1/1.000). I sintomi sono:
- eruzione cutanea in tutto il corpo
- respirazione difficoltosa
- dispnea
- abbassamento della pressione arteriosa
- battito cardiaco accelerato
- sudorazione

Se ritiene che Humalog BASAL le stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avverta immediatamente il medico.

La lipodistrofia (ispessimento o formazione di lieve depressione della cute) non è comune (da ≥ 1/1.000 a <1/100). Se le sembra che la cute si stia ispessendo o che vi sia formazione di lieve depressione nella sede di iniezione, informi il medico.

E' stato riportato edema (ad esempio gonfiore alle braccia, alle caviglie; ritenzione di liquidi), in particolare all'inizio della terapia insulinica o durante una modifica della terapia per migliorare il controllo della glicemia.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Comuni problemi del diabete

A. Ipoglicemia
Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) significa che non c'é abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:
- una dose eccessiva di Humalog BASAL o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un preesistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il suo livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:
- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia eviti situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio lei od altri.

B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica
Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel suo organismo non c'é abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog o di un’altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, nell’arco di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi. **Cerchi immediatamente un’assistenza medica.**

C. Malattie

Se ha una malattia, in particolare se si sente o sta male, il suo fabbisogno insulinico può variare. **Anche quando non sta mangiando normalmente, ha comunque bisogno di insulina.** Faccia l’esame delle urine e del sangue; quando sta male segua le precauzioni che già conosce ed informi il medico.

5. Come conservare Humalog BASAL

Prima dell’uso conservare Humalog BASAL in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l’uso conservare la cartuccia a temperatura ambiente (15° - 30°C) ed eliminarla dopo 21 giorni. Non tenere il prodotto vicino ad una fonte di calore o alla luce diretta del sole.Non conservi in frigorifero la penna o le cartucce che sta usando. La penna contenente la cartuccia non deve essere conservata con l’ago inserito.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Humalog BASAL dopo la data di scadenza che è riportata sull’etichetta e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno del mese.

Non usi Humalog BASAL se sono presenti residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

I medicinali non devono essere gettati nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Humalog BASAL 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia

- Il principio attivo è l’insulina lispro. L’insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante”. E’ una forma modificata di insulina umana, ed é quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L’insulina lispro è strutturalmente simile all’insulina umana, che é un ormone naturale prodotto dal pancreas.
- Gli eccipienti sono protamina solfato, *m*-cresolo, fenolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico $7H_2O$, zinco ossido ed acqua per preparazioni iniettabili. Sodio idrossido o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

Descrizione dell’aspetto di Humalog BASAL 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia e contenuto della confezione

Humalog BASAL 100 U/ml sospensione iniettabile è una sospensione bianca sterile e contiene 100 unità di insulina lispro per ogni millilitro (100 U/ml) di sospensione iniettabile. L'insulina lispro contenuta in Humalog BASAL è presente in sospensione insieme al solfato di protamina. Ogni cartuccia contiene 300 unità (3 millilitri). Le cartucce sono disponibili in una confezione da 5 cartucce o in una confezione multipla di 2 confezioni da 5 cartucce. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Humalog BASAL 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia é prodotto da:

- Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su Humalog BASAL, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 6000

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France S.A.S.
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Humalog 100 U/ml KwikPen soluzione iniettabile
insulina lispro

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Humalog KwikPen e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Humalog KwikPen
3. Come usare Humalog KwikPen
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Humalog KwikPen
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Humalog KwikPen e a che cosa serve

Humalog KwikPen viene usato per la terapia del diabete. Esso agisce più rapidamente dell'insulina umana normale, grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina.

La sua malattia, il diabete, deriva dal fatto che il suo pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog sostituisce l'insulina prodotta dal suo organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Il farmaco agisce molto rapidamente e dura per un periodo di tempo più breve rispetto ad un'insulina solubile (da 2 a 5 ore). Di norma deve iniettarsi Humalog entro i 15 minuti precedenti un pasto.

Il medico può prescriverle sia l'uso di Humalog KwikPen che di un'insulina ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionato con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Faccia molta attenzione quando cambia il tipo di insulina.

L'uso di Humalog è adatto sia negli adulti che nei bambini. Humalog può essere usato nei bambini quando sia atteso un vantaggio nei confronti dell'insulina solubile, come per esempio quello del tempo di somministrazione rispetto ai pasti.

2. Cosa deve sapere prima di usare Humalog KwikPen

NON usi Humalog KwikPen
- Se ritiene che stia subentrando una situazione di **ipoglicemia** (basso livello di zucchero nel sangue). Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve (vedere paragrafo 3: Se prende più Humalog di quanto deve).
- Se è **allergico** (ipersensibile) all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

- Se il suo livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che sta effettuando, potrebbe non accorgersi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. I segni premonitori sono elencati più avanti in questo foglio. Deve porre molta attenzione all'orario dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Deve inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.
- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il passaggio dall'insulina animale all'insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se ha frequentemente ipoglicemia, o ha difficoltà nel riconoscerla, ne parli con il medico.
- Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, lo riferisca al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
  - E' stato malato di recente?
  - Ha problemi al fegato o ai reni?
  - Sta facendo più esercizio fisico del solito?
- Il suo fabbisogno insulinico può cambiare se assume dell'alcool.
- Inoltre avverta il medico, il farmacista o un infermiere del centro antidiabetico se sta programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando è a casa.
- Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato da lunga data e una malattia cardiaca o un precedente evento cerebrovascolare che sono stati trattati con pioglitazone e insulina hanno riportato lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Informi il medico non appena possibile, se manifesta i segni di un'insufficienza cardiaca come un insolito respiro affannoso, un rapido aumento del peso corporeo o un gonfiore localizzato (edema).

Altri medicinali e Humalog KwikPen

I suoi fabbisogni insulinici possono cambiare se sta assumendo

- la pillola anticoncezionale,
- cortisonici,
- una terapia sostitutiva con ormone tiroideo,
- ipoglicemizzanti orali,
- acido acetilsalicilico,
- antibiotici sulfamidici,
- octreotide,
- beta$_2$-agonisti (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina),
- beta-bloccanti,
- alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina),
- danazolo,
- alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (ad esempio captopril, enalapril) e
- antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica (vedere il paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

Gravidanza e allattamento

E' incinta, o sta programmando una gravidanza, o sta allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se sta allattando, potrebbe aver bisogno di modificare la quantità di insulina che sta assumendo o la dieta. Chieda consiglio al medico.

Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari
La sua capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se ha una reazione ipoglicemica. Tenga presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio se stesso od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Deve consultare il medico sulla opportunità di porsi alla guida se ha:
- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

3. Come usare Humalog KwikPen

Controlli sempre sulla confezione e sull'etichetta della penna preriempita il nome e il tipo di insulina che le viene consegnata dal farmacista. Si assicuri che la sua confezione di Humalog KwikPen corrisponda a quella che il medico le ha prescritto.

Usi sempre Humalog KwikPen seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

Dosaggio
- Di norma, deve iniettarsi Humalog nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, può effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, segua esattamente le istruzioni del medico: esse valgono esclusivamente per lei. Le segua esattamente e si faccia controllare periodicamente nel centro antidiabetico.
- Se cambia il tipo di insulina che sta usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potrebbe avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.
- Effettui l'iniezione di Humalog sotto la cute. Deve fare una iniezione intramuscolare solo a seguito di una precisa indicazione del medico.

Preparazione di Humalog KwikPen
- Humalog é già disciolto in acqua, per cui non deve miscelarlo. Faccia però attenzione ad utilizzarlo **solo** se il suo aspetto é uguale a quello dell'acqua. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle solide. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

Preparazione della penna (consulti il manuale di istruzioni per l'uso)
- Per prima cosa, si lavi le mani.
- Legga le istruzioni su come usare la sua penna per insulina preriempita e le segua scrupolosamente. Di seguito sono riportati alcuni punti importanti.
- Usi sempre un ago nuovo (gli aghi non sono inclusi nella confezione).
- Carichi la sua penna ogni volta prima dell'uso. Questo consente di controllare che fuoriesca l'insulina e di eliminare eventuali bolle d'aria dalla penna. Alcune piccole bolle d'aria potrebbero essere rimaste nella penna; esse non sono pericolose, ma se risultano essere troppo grandi potrebbero rendere meno precisa la dose da iniettare.

Iniezione di Humalog
- Prima di effettuare l'iniezione, si disinfetti la cute secondo le istruzioni ricevute. Si inietti il farmaco sottocute, come le é stato insegnato. Non lo inietti direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasci l'ago nella cute per 5 secondi per essere sicuro di essersi iniettato l'intera dose. Non strofini la sede cutanea dove ha effettuato l'iniezione. Si assicuri che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e si ricordi di ruotare la sede di iniezione, come le é stato detto. Non ha importanza quale sito d'iniezione usa, sia questo la parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome, l'iniezione di Humalog avrà un'azione ancora più rapida rispetto all'insulina umana solubile.

- Non deve somministrarsi Humalog per via endovenosa. Si inietti Humalog come le ha insegnato il medico o l'infermiere. Solo il medico può somministrarle Humalog per via endovenosa. Farà questo solo in circostanze particolari quali un intervento chirurgico o se è malato e i suoi livelli di glicemia sono troppo alti.

Dopo l'iniezione
- Non appena ha terminato l'iniezione, tolga l'ago dalla penna usando il cappuccio esterno dell'ago. Tale operazione le consentirà di mantenere l'insulina sterile, di evitare una fuoriuscita del farmaco, di interrompere il passaggio di aria nella penna e di impedire un intasamento dell'ago. **Non condivida con altri i suoi aghi**. Non condivida con altri la sua penna. Riposizioni il cappuccio sulla penna.

Iniezioni successive
- Ogni volta che usa una penna deve utilizzare un ago nuovo. Prima di ogni iniezione, elimini eventuali bolle d'aria. Può accertarsi di quanta insulina é rimasta nella penna tenendo questa in posizione verticale, con l'ago rivolto verso l'alto. La graduazione sulla cartuccia indicherà approssimativamente le unità residue.
- Non misceli altre insuline nella sua penna. Una volta che la penna è vuota, non la riutilizzi. Per favore se ne sbarazzi con oculatezza. Il farmacista, o il personale del centro antidiabetico le diranno come fare.

Impiego di Humalog in una pompa per infusione
- Solo alcune pompe per l'infusione di insulina con marchio CE possono essere usate per somministrare insulina lispro. Prima di somministrare l'insulina lispro devono essere lette attentamente le istruzioni fornite dal produttore per stabilire l'adeguatezza o meno per quella particolare pompa. Legga e segua le istruzioni riportate nella documentazione fornita con la pompa per infusione.
- Si assicuri di usare il serbatoio ed il catetere appropriati per la sua pompa.
- Il set di infusione (tubo ed ago) deve essere cambiato seguendo le istruzioni allegate al set di infusione.
- Nell'eventualità di un episodio di ipoglicemia, l'infusione deve essere interrotta fino a che l'episodio non sia risolto. Se si verificano ripetuti o gravi episodi di riduzione dei livelli di glicemia, informi il medico e consideri la necessità di ridurre o interrompere l'infusione di insulina.
- Un malfunzionamento della pompa od un'ostruzione del set di infusione può dare luogo ad un rapido rialzo dei livelli di glicemia. Se sospetta un'interruzione nel flusso di insulina, segua le istruzioni riportate nella documentazione che accompagna il prodotto e, se opportuno, lo riferisca al medico.
- Quando viene impiegato con una pompa per infusione di insulina, Humalog non deve essere miscelato con nessun'altra insulina.

Se prende più Humalog di quanto deve
Se prende più Humalog di quanto deve, può verificarsi una diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.
Se il livello di zucchero nel sangue é basso **(ipoglicemia lieve)**, mangi delle tavolette di glucosio, dello zucchero o assuma una bevanda zuccherata. Poi mangi frutta, biscotti o un panino, come le ha suggerito il medico e stia a riposo. Spesso questo é sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se si accorge che sta peggiorando e ha il respiro corto e la cute impallidisce, informi immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastanza gravi. Assuma del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottiene una risposta positiva con il glucagone, deve essere ricoverato in ospedale. Chieda al medico informazioni sull'impiego del glucagone.

Se dimentica di usare Humalog
Se prende meno Humalog di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Ipoglicemie (basso livello di zucchero nel sangue) o iperglicemie (alto livello di zucchero nel sangue) non trattate adeguatamente possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte (vedere i paragrafi A e B della sezione 4 “Possibili effetti indesiderati”).

Tre semplici accorgimenti per evitare situazioni di ipoglicemia o iperglicemia:
- Tenga sempre di scorta alcune siringhe ed un flaconcino di Humalog, oppure una penna di riserva e delle cartucce, nel caso che lei perda Humalog KwikPen o che questa risulti danneggiata.
- Porti sempre con sé un documento che indichi che è diabetico.
- Porti sempre con sé dello zucchero.

Se interrompe il trattamento con Humalog
Se prende meno Humalog di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Humalog può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L’allergia locale è comune (da ≥ 1/100 a <1/10). In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o alcune settimane. Se ciò si verifica, informi il medico.

L’allergia sistemica è rara (da ≥ 1/10.000 a <1/1.000). I sintomi sono:
- eruzione cutanea in tutto il corpo
- respirazione difficoltosa
- dispnea
- abbassamento della pressione arteriosa
- battito cardiaco accelerato
- sudorazione

Se ritiene che Humalog le stia causando questo tipo di allergia all’insulina, avverta immediatamente il medico.

La lipodistrofia (ispessimento o formazione di lieve depressione della cute) non è comune (da ≥ 1/1.000 a <1/100). Se le sembra che la cute si stia ispessendo o che vi sia formazione di lieve depressione nella sede di iniezione, informi il medico.

E' stato riportato edema (ad esempio gonfiore alle braccia, alle caviglie; ritenzione di liquidi), in particolare all'inizio della terapia insulinica o durante una modifica della terapia per migliorare il controllo della glicemia.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Comuni problemi del diabete

A. Ipoglicemia
Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) significa che non c'é abbastanza zucchero nel sangue. L’ipoglicemia può essere causata da:
- una dose eccessiva di Humalog o di un'altra insulina;

- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un preesistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il suo livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:
- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia eviti situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio lei od altri.

B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica
Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel suo organismo non c'é abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:
- mancata assunzione di Humalog o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, nell'arco di molte ore o giorni. Essi comprendono:
- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi. **Cerchi immediatamente un'assistenza medica.**

C. Malattie
Se ha una malattia, in particolare se si sente o sta male, il suo fabbisogno insulinico può variare. **Anche quando non sta mangiando normalmente, ha comunque bisogno di insulina.** Faccia l'esame delle urine e del sangue; quando sta male segua le precauzioni che già conosce ed informi il medico.

5. Come conservare Humalog KwikPen

Prima dell'uso conservare Humalog KwikPen in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l'uso conservare Humalog KwikPen a temperatura ambiente (15° - 30°C) ed eliminarla dopo 28 giorni. Non tenere il prodotto vicino ad una fonte di calore o alla luce diretta del sole.Non conservi in frigorifero la KwikPen che sta usando. La KwikPen non deve essere conservata con l'ago inserito.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Humalog KwikPen dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi Humalog KwikPen se la soluzione appare colorata o contiene delle particelle solide. Deve utilizzarlo **solo** se il suo aspetto è uguale a quello dell'acqua. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Humalog 100 U/ml KwikPen soluzione iniettabile
- Il principio attivo è l'insulina lispro. L'insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante". E' una forma modificata di insulina umana, ed é quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L'insulina lispro è strutturalmente simile all'insulina umana, che é un ormone naturale prodotto dal pancreas.
- Gli eccipienti sono *m*-cresolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico $7H_2O$, ossido di zinco ed acqua per preparazioni iniettabili. Sodio idrossido o acido cloridrico possono essere aggiunti per aggiustare il pH.

Descrizione dell'aspetto di Humalog KwikPen e contenuto della confezione
Humalog 100 U/ml KwikPen soluzione iniettabile è una soluzione acquosa sterile, limpida ed incolore e contiene 100 unità di insulina lispro per ogni millilitro (100 U/ml) di soluzione iniettabile. Ogni Humalog KwikPen contiene 300 unità (3 millilitri). Humalog KwikPen è disponibile in una confezione da 5 penne preriempite o in una confezione multipla di 2 confezioni da 5 penne preriempite. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Humalog contenuto nella penna preriempita è lo stesso prodotto contenuto in Humalog cartucce. Nella penna è già presente la cartuccia. Quando la penna preriempita è vuota, non può riutilizzarla.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Humalog 100 U/ml KwikPen soluzione iniettabile é prodotto da:
- Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
- Eli Lilly Italia S.p.A., Via A. Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, Firenze, Italia.
- Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, 35396 Giessen, Germania.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su Humalog KwikPen, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 6000

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France S.A.S.
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

MANUALE DI ISTRUZIONI PER L'USO

Il testo del manuale di istruzioni per l'uso viene riportato più avanti.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Humalog Mix25 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile
insulina lispro

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Humalog Mix25 KwikPen e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Humalog Mix25 KwikPen
3. Come usare Humalog Mix25 KwikPen
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Humalog Mix25 KwikPen
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Humalog Mix25 KwikPen e a che cosa serve

Humalog Mix25 KwikPen viene usato per la terapia del diabete. Esso è una sospensione premiscelata. Il principio attivo in esso contenuto é l'insulina lispro. Il 25% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 KwikPen è disciolta in acqua ed agisce più rapidamente dell'insulina umana normale grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina. Il 75% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 KwikPen è presente in sospensione insieme al solfato di protamina, di modo che la sua azione risulta essere prolungata.

La sua malattia, il diabete, deriva dal fatto che il suo pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog Mix25 sostituisce l'insulina prodotta dal suo organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Humalog Mix25 agisce molto rapidamente e più a lungo rispetto all'insulina solubile. Di norma deve iniettarsi Humalog Mix25 entro i 15 minuti precedenti un pasto.

Il medico può prescriverle sia l'uso di Humalog Mix25 KwikPen che di un'insulina ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionato con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Faccia molta attenzione quando cambia il tipo di insulina.

2. Cosa deve sapere prima di usare Humalog Mix25 KwikPen

NON usi Humalog Mix25 KwikPen
- Se ritiene che stia subentrando una situazione di **ipoglicemia** (basso livello di zucchero nel sangue). Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve (vedere paragrafo 3: Se prende più Humalog Mix25 di quanto deve).
- Se è **allergico** (ipersensibile) all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

- Se il suo livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che sta effettuando, potrebbe non accorgersi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. I segni premonitori sono elencati più avanti in questo foglio. Deve porre molta attenzione all'orario dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Deve inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.
- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il passaggio dall'insulina animale all'insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se ha frequentemente ipoglicemia, o ha difficoltà nel riconoscerla, ne parli con il medico.
- Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, lo riferisca al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
  - E' stato malato di recente?
  - Ha problemi al fegato o ai reni?
  - Sta facendo più esercizio fisico del solito?
- Il suo fabbisogno insulinico può cambiare se assume dell'alcool.
- Inoltre avverta il medico, il farmacista o un infermiere del centro antidiabetico se sta programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando è a casa.
- Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato da lunga data e una malattia cardiaca o un precedente evento cerebrovascolare che sono stati trattati con pioglitazone e insulina hanno riportato lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Informi il medico non appena possibile, se manifesta i segni di un'insufficienza cardiaca come un insolito respiro affannoso, un rapido aumento del peso corporeo o un gonfiore localizzato (edema).

Altri medicinali e Humalog Mix25 KwikPen

I suoi fabbisogni insulinici possono cambiare se sta assumendo

- la pillola anticoncezionale,
- cortisonici,
- una terapia sostitutiva con ormone tiroideo,
- ipoglicemizzanti orali,
- acido acetilsalicilico,
- antibiotici sulfamidici,
- octreotide,
- beta$_2$-agonisti (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina),
- beta-bloccanti,
- alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina),
- danazolo,
- alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (ad esempio captopril, enalapril) e
- antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica (vedere il paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

Gravidanza e allattamento

E' incinta, o sta programmando una gravidanza, o sta allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se sta allattando, potrebbe aver bisogno di modificare la quantità di insulina che sta assumendo o la dieta. Chieda consiglio al medico.

Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari
La sua capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se ha una reazione ipoglicemica. Tenga presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio se stesso od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Deve consultare il medico sulla opportunità di porsi alla guida se ha:
- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

3. Come usare Humalog Mix25 KwikPen

Controlli sempre sulla confezione e sull'etichetta della penna preriempita il nome e il tipo di insulina che le viene consegnata dal farmacista. Si assicuri che la sua confezione di Humalog Mix25 KwikPen corrisponda a quella che il medico le ha prescritto.

Usi sempre Humalog Mix25 KwikPen seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

Dosaggio
- Di norma, deve iniettarsi Humalog Mix25 nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, può effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, segua esattamente le istruzioni del medico: esse valgono esclusivamente per lei. Le segua esattamente e si faccia controllare periodicamente nel centro antidiabetico.
- Se cambia il tipo di insulina che sta usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potrebbe avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.
- Effettui l'iniezione di Humalog Mix25 sotto la cute. Non si somministri il farmaco utilizzando un'altra via di somministrazione. In nessun caso Humalog Mix25 deve essere somministrato per via endovenosa.

Preparazione di Humalog Mix25 KwikPen
- Immediatamente prima dell'uso, la penna deve essere ruotata 10 volte tra i palmi delle mani e capovolta di 180° per 10 volte per risospenderne il contenuto fino a che l'insulina non appare uniformemente torbida o lattescente. Se ciò non accade, ripeta il suddetto procedimento fino a che i componenti risultino essere miscelati. Le cartucce sono provviste di una piccola biglia di vetro che agevola il mescolamento. Non agitare con forza, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può compromettere la corretta misurazione della dose. Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

Preparazione della penna (consulti il manuale di istruzioni per l'uso)
- Per prima cosa, si lavi le mani.
- Legga le istruzioni su come usare la sua penna per insulina preriempita e le segua scrupolosamente. Di seguito sono riportati alcuni punti importanti.
- Usi sempre un ago nuovo (gli aghi non sono inclusi nella confezione).
- Carichi la sua penna ogni volta prima dell'uso. Questo consente di controllare che fuoriesca l'insulina e di eliminare eventuali bolle d'aria dalla penna. Alcune piccole bolle d'aria potrebbero essere rimaste nella penna; esse non sono pericolose, ma se risultano essere troppo grandi potrebbero rendere meno precisa la dose da iniettare.

Iniezione di Humalog Mix25
- Prima di effettuare l'iniezione, si disinfetti la cute secondo le istruzioni ricevute. Si inietti il farmaco sottocute, come le é stato insegnato. Non lo inietti direttamente in una vena. Dopo

l’iniezione, lasci l’ago nella cute per 5 secondi per essere sicuro di essersi iniettato l’intera dose. Non strofini la sede cutanea dove ha effettuato l’iniezione. Si assicuri che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e si ricordi di ruotare la sede di iniezione, come le é stato detto.

Dopo l'iniezione
- Non appena ha terminato l'iniezione, tolga l'ago dalla penna usando il cappuccio esterno dell’ago. Tale operazione le consentirà di mantenere l’insulina sterile, di evitare una fuoriuscita del farmaco, di interrompere il passaggio di aria nella penna e di impedire un intasamento dell'ago. **Non condivida con altri i suoi aghi**. Non condivida con altri la sua penna. Riposizioni il cappuccio sulla penna.

Iniezioni successive
- Ogni volta che usa una penna deve utilizzare un ago nuovo. Prima di ogni iniezione, elimini eventuali bolle d’aria. Può accertarsi di quanta insulina é rimasta tenendo la penna in posizione verticale, con l’ago rivolto verso il basso. La graduazione sulla cartuccia indicherà approssimativamente le unità residue.
- Non misceli altre insuline nella sua penna. Una volta che la penna è vuota, non la riutilizzi. Per favore se ne sbarazzi con oculatezza. Il farmacista, o il personale del centro antidiabetico le diranno come fare.

Se prende più Humalog Mix25 di quanto deve
Se prende più Humalog Mix25 di quanto deve, può verificarsi una diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.
Se il livello di zucchero nel sangue é basso **(ipoglicemia lieve)**, mangi delle tavolette di glucosio, dello zucchero o assuma una bevanda zuccherata. Poi mangi frutta, biscotti o un panino, come le ha suggerito il medico e stia a riposo. Spesso questo é sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se si accorge che sta peggiorando e ha il respiro corto e la cute impallidisce, informi immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastanza gravi. Assuma del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottiene una risposta positiva con il glucagone, deve essere ricoverato in ospedale. Chieda al medico informazioni sull’impiego del glucagone.

Se dimentica di usare Humalog Mix25
Se prende meno Humalog Mix25 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Ipoglicemie (basso livello di zucchero nel sangue) o iperglicemie (alto livello di zucchero nel sangue) non trattate adeguatamente possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte (vedere i paragrafi A e B della sezione 4 “Possibili effetti indesiderati”).

Tre semplici accorgimenti per evitare situazioni di ipoglicemia o iperglicemia:
- Tenga sempre di scorta alcune siringhe ed un flaconcino di Humalog Mix25, oppure una penna di riserva e delle cartucce, nel caso che lei perda la sua penna o che questa risulti danneggiata.
- Porti sempre con sé un documento che indichi che è diabetico.
- Porti sempre con sé dello zucchero.

Se interrompe il trattamento con Humalog Mix25
Se prende meno Humalog Mix25 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Humalog Mix25 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'allergia locale è comune (da ≥ 1/100 a <1/10). In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o alcune settimane. Se ciò si verifica, informi il medico.

L'allergia sistemica è rara (da ≥ 1/10.000 a <1/1.000). I sintomi sono:
- eruzione cutanea in tutto il corpo
- respirazione difficoltosa
- dispnea
- abbassamento della pressione arteriosa
- battito cardiaco accelerato
- sudorazione

Se ritiene che Humalog Mix25 le stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avverta immediatamente il medico.

La lipodistrofia (ispessimento o formazione di lieve depressione della cute) non è comune (da ≥ 1/1.000 a <1/100). Se le sembra che la cute si stia ispessendo o che vi sia formazione di lieve depressione nella sede di iniezione, informi il medico.

E' stato riportato edema (ad esempio gonfiore alle braccia, alle caviglie; ritenzione di liquidi), in particolare all'inizio della terapia insulinica o durante una modifica della terapia per migliorare il controllo della glicemia.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Comuni problemi del diabete

A. Ipoglicemia
Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) significa che non c'é abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:
- una dose eccessiva di Humalog Mix25 o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un preesistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il suo livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:
- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia eviti situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio lei od altri.

B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica
Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel suo organismo non c'é abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog o di un’altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, nell’arco di molte ore o giorni. Essi comprendono:
- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi. **Cerchi immediatamente un’assistenza medica.**

C. Malattie
Se ha una malattia, in particolare se si sente o sta male, il suo fabbisogno insulinico può variare. **Anche quando non sta mangiando normalmente, ha comunque bisogno di insulina.** Faccia l’esame delle urine e del sangue; quando sta male segua le precauzioni che già conosce ed informi il medico.

5. Come conservare Humalog Mix25 KwikPen

Prima dell’uso conservare Humalog Mix25 KwikPen in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l’uso conservare Humalog Mix25 KwikPen a temperatura ambiente (15° - 30°C) ed eliminarla dopo 28 giorni. Non tenere il prodotto vicino ad una fonte di calore o alla luce diretta del sole.Non conservi in frigorifero la KwikPen che sta usando. La KwikPen non deve essere conservata con l’ago inserito.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Humalog Mix25 KwikPen dopo la data di scadenza che è riportata sull’etichetta e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno del mese.

Non usi Humalog Mix25 KwikPen se sono presenti residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

I medicinali non devono essere gettati nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Humalog Mix25 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile
- Il principio attivo è l’insulina lispro. L’insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante”. E’ una forma modificata di insulina umana, ed é quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L’insulina lispro è strutturalmente simile all’insulina umana, che é un ormone naturale prodotto dal pancreas.
- Gli eccipienti sono protamina solfato, *m*-cresolo, fenolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico $7H_2O$, zinco ossido ed acqua per preparazioni iniettabili. Sodio idrossido o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

Descrizione dell'aspetto di Humalog Mix25 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile e contenuto della confezione
Humalog Mix25 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile è una sospensione bianca sterile e contiene 100 unità di insulina lispro per ogni millilitro (100 U/ml) di sospensione iniettabile. Il 25% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 è disciolto in acqua. Il 75% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 è presente in sospensione insieme al solfato di protamina. Ogni Humalog Mix25 KwikPen contiene 300 unità (3 millilitri). Humalog Mix25 KwikPen è disponibile in una confezione da 5 penne preriempite o in una confezione multipla di 2 confezioni da 5 penne preriempite. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Humalog Mix25 contenuto nella penna è lo stesso prodotto contenuto in Humalog Mix25 cartucce. Nella penna è già presente la cartuccia. Quando la penna è vuota, non può riutilizzarla.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Humalog Mix25 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile é prodotto da:
- Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
- Eli Lilly Italia S.p.A., Via A. Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, Firenze, Italia.
- Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, 35396 Giessen, Germania.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su Humalog Mix25 KwikPen, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 6000

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

France
Lilly France S.A.S.
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Portugal
Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

MANUALE DI ISTRUZIONI PER L'USO

Il testo del manuale di istruzioni per l'uso viene riportato più avanti.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Humalog Mix50 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile
insulina lispro

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Humalog Mix50 KwikPen e a che cosa serve
2. Cosa devo sapere prima di usare Humalog Mix50 KwikPen
3. Come usare Humalog Mix50 KwikPen
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Humalog Mix50 KwikPen
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Humalog Mix50 KwikPen e a che cosa serve

Humalog Mix50 KwikPen viene usato per la terapia del diabete. Esso è una sospensione premiscelata. Il principio attivo in esso contenuto é l'insulina lispro. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 KwikPen è disciolta in acqua ed agisce più rapidamente dell'insulina umana normale grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 KwikPen è presente in sospensione insieme al solfato di protamina, di modo che la sua azione risulta essere prolungata.

La sua malattia, il diabete, deriva dal fatto che il suo pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog Mix50 sostituisce l'insulina prodotta dal suo organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Humalog Mix50 agisce molto rapidamente e più a lungo rispetto all'insulina solubile. Di norma deve iniettarsi Humalog Mix50 entro i 15 minuti precedenti un pasto.

Il medico può prescriverle sia l'uso di Humalog Mix50 KwikPen che di un'insulina ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionato con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Faccia molta attenzione quando cambia il tipo di insulina.

2. Cosa devo sapere prima di usare Humalog Mix50 KwikPen

NON usi Humalog Mix50 KwikPen
- Se ritiene che stia subentrando una situazione di **ipoglicemia** (basso livello di zucchero nel sangue). Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve (vedere paragrafo 3: Se prende più Humalog Mix50 di quanto deve).
- Se è **allergico** (ipersensibile) all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

- Se il suo livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che sta effettuando, potrebbe non accorgersi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. I segni premonitori sono elencati più avanti in questo foglio. Deve porre molta attenzione all'orario dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Deve inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.
- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il passaggio dall'insulina animale all'insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se ha frequentemente ipoglicemia, o ha difficoltà nel riconoscerla, ne parli con il medico.
- Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, lo riferisca al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
  - E' stato malato di recente?
  - Ha problemi al fegato o ai reni?
  - Sta facendo più esercizio fisico del solito?
- Il suo fabbisogno insulinico può cambiare se assume dell'alcool.
- Inoltre avverta il medico, il farmacista o un infermiere del centro antidiabetico se sta programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando è a casa.
- Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato da lunga data e una malattia cardiaca o un precedente evento cerebrovascolare che sono stati trattati con pioglitazone e insulina hanno riportato lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Informi il medico non appena possibile, se manifesta i segni di un'insufficienza cardiaca come un insolito respiro affannoso, un rapido aumento del peso corporeo o un gonfiore localizzato (edema).

Altri medicinali e Humalog Mix50 KwikPen

I suoi fabbisogni insulinici possono cambiare se sta assumendo

- la pillola anticoncezionale,
- cortisonici,
- una terapia sostitutiva con ormone tiroideo,
- ipoglicemizzanti orali,
- acido acetilsalicilico,
- antibiotici sulfamidici,
- octreotide,
- beta$_2$-agonisti (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina),
- beta-bloccanti,
- alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina),
- danazolo,
- alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (ad esempio captopril, enalapril) e
- antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica (vedere il paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

Gravidanza e allattamento

E' incinta, o sta programmando una gravidanza, o sta allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se sta allattando, potrebbe aver bisogno di modificare la quantità di insulina che sta assumendo o la dieta. Chieda consiglio al medico.

Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari
La sua capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se ha una reazione ipoglicemica. Tenga presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio se stesso od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Deve consultare il medico sulla opportunità di porsi alla guida se ha:
- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

3. Come usare Humalog Mix50 KwikPen

Controlli sempre sulla confezione e sull'etichetta della penna preriempita il nome e il tipo di insulina che le viene consegnata dal farmacista. Si assicuri che la sua confezione di Humalog Mix50 KwikPen corrisponda a quella che il medico le ha prescritto.

Usi sempre Humalog Mix50 KwikPen seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

Dosaggio
- Di norma, deve iniettarsi Humalog Mix50 nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, può effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, segua esattamente le istruzioni del medico: esse valgono esclusivamente per lei. Le segua esattamente e si faccia controllare periodicamente nel centro antidiabetico.
- Se cambia il tipo di insulina che sta usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potrebbe avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.
- Effettui l'iniezione di Humalog Mix50 sotto la cute. Non si somministri il farmaco utilizzando un'altra via di somministrazione. In nessun caso Humalog Mix50 deve essere somministrato per via endovenosa.

Preparazione di Humalog Mix50 KwikPen
- Immediatamente prima dell'uso, la penna deve essere ruotata 10 volte tra i palmi delle mani e capovolta di 180° per 10 volte per risospenderne il contenuto fino a che l'insulina non appare uniformemente torbida o lattescente. Se ciò non accade, ripeta il suddetto procedimento fino a che i componenti risultino essere miscelati. Le cartucce sono provviste di una piccola biglia di vetro che agevola il mescolamento. Non agitare con forza, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può compromettere la corretta misurazione della dose. Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

Preparazione della penna (consulti il manuale di istruzioni per l'uso)
- Per prima cosa, si lavi le mani.
- Legga le istruzioni su come usare la sua penna per insulina preriempita e le segua scrupolosamente. Di seguito sono riportati alcuni punti importanti.
- Usi sempre un ago nuovo (gli aghi non sono inclusi nella confezione).
- Carichi la sua penna ogni volta prima dell'uso. Questo consente di controllare che fuoriesca l'insulina e di eliminare eventuali bolle d'aria dalla penna. Alcune piccole bolle d'aria potrebbero essere rimaste nella penna; esse non sono pericolose, ma se risultano essere troppo grandi potrebbero rendere meno precisa la dose da iniettare.

Iniezione di Humalog Mix50
- Prima di effettuare l'iniezione, si disinfetti la cute secondo le istruzioni ricevute. Si inietti il farmaco sottocute, come le é stato insegnato. Non lo inietti direttamente in una vena. Dopo

l’iniezione, lasci l’ago nella cute per 5 secondi per essere sicuro di essersi iniettato l’intera dose. Non strofini la sede cutanea dove ha effettuato l’iniezione. Si assicuri che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e si ricordi di ruotare la sede di iniezione, come le é stato detto.

Dopo l'iniezione
- Non appena ha terminato l'iniezione, tolga l'ago dalla penna usando il cappuccio esterno dell’ago. Tale operazione le consentirà di mantenere l’insulina sterile, di evitare una fuoriuscita del farmaco, di interrompere il passaggio di aria nella penna e di impedire un intasamento dell'ago. **Non condivida con altri i suoi aghi**. Non condivida con altri la sua penna. Riposizioni il cappuccio sulla penna.

Iniezioni successive
- Ogni volta che usa una penna deve utilizzare un ago nuovo. Prima di ogni iniezione, elimini eventuali bolle d’aria. Può accertarsi di quanta insulina é rimasta tenendo la penna in posizione verticale, con l’ago rivolto verso il basso. La graduazione sulla cartuccia indicherà approssimativamente le unità residue.
- Non misceli altre insuline nella sua penna. Una volta che la penna è vuota, non la riutilizzi. Per favore se ne sbarazzi con oculatezza. Il farmacista, o il personale del centro antidiabetico le diranno come fare.

Se prende più Humalog Mix50 di quanto deve
Se prende più Humalog Mix50 di quanto deve, può verificarsi una diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.
Se il livello di zucchero nel sangue é basso **(ipoglicemia lieve)**, mangi delle tavolette di glucosio, dello zucchero o assuma una bevanda zuccherata. Poi mangi frutta, biscotti o un panino, come le ha suggerito il medico e stia a riposo. Spesso questo é sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se si accorge che sta peggiorando e ha il respiro corto e la cute impallidisce, informi immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastanza gravi. Assuma del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottiene una risposta positiva con il glucagone, deve essere ricoverato in ospedale. Chieda al medico informazioni sull’impiego del glucagone.

Se dimentica di usare Humalog Mix50
Se prende meno Humalog Mix50 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Ipoglicemie (basso livello di zucchero nel sangue) o iperglicemie (alto livello di zucchero nel sangue) non trattate adeguatamente possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte (vedere i paragrafi A e B della sezione 4 “Possibili effetti indesiderati”).

Tre semplici accorgimenti per evitare situazioni di ipoglicemia o iperglicemia:
- Tenga sempre di scorta alcune siringhe ed un flaconcino di Humalog Mix50, oppure una penna di riserva e delle cartucce, nel caso che lei perda la sua penna o che questa risulti danneggiata.
- Porti sempre con sé un documento che indichi che è diabetico.
- Porti sempre con sé dello zucchero.

Se interrompe il trattamento con Humalog Mix50
Se prende meno Humalog Mix50 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Humalog Mix50 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'allergia locale è comune (da ≥ 1/100 a <1/10). In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o alcune settimane. Se ciò si verifica, informi il medico.

L'allergia sistemica è rara (da ≥ 1/10.000 a <1/1.000). I sintomi sono:
- eruzione cutanea in tutto il corpo
- respirazione difficoltosa
- dispnea
- abbassamento della pressione arteriosa
- battito cardiaco accelerato
- sudorazione

Se ritiene che Humalog Mix50 le stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avverta immediatamente il medico.

La lipodistrofia (ispessimento o formazione di lieve depressione della cute) non è comune (da ≥ 1/1.000 a <1/100). Se le sembra che la cute si stia ispessendo o che vi sia formazione di lieve depressione nella sede di iniezione, informi il medico.

E' stato riportato edema (ad esempio gonfiore alle braccia, alle caviglie; ritenzione di liquidi), in particolare all'inizio della terapia insulinica o durante una modifica della terapia per migliorare il controllo della glicemia.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Comuni problemi del diabete

A. Ipoglicemia
Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) significa che non c'é abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:
- una dose eccessiva di Humalog Mix50 o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un preesistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il suo livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:
- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia eviti situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio lei od altri.

B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica
Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel suo organismo non c'é abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog o di un’altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, nell’arco di molte ore o giorni. Essi comprendono:
- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi. **Cerchi immediatamente un’assistenza medica.**

C. Malattie
Se ha una malattia, in particolare se si sente o sta male, il suo fabbisogno insulinico può variare. **Anche quando non sta mangiando normalmente, ha comunque bisogno di insulina.** Faccia l’esame delle urine e del sangue; quando sta male segua le precauzioni che già conosce ed informi il medico.

5. Come conservare Humalog Mix50 KwikPen

Prima dell’uso conservare Humalog Mix50 KwikPen in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l’uso conservare Humalog Mix50 KwikPen a temperatura ambiente (15° - 30°C) ed eliminarla dopo 28 giorni. Non tenere il prodotto vicino ad una fonte di calore o alla luce diretta del sole.Non conservi in frigorifero la KwikPen che sta usando. La KwikPen non deve essere conservata con l’ago inserito.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Humalog Mix50 KwikPen dopo la data di scadenza che è riportata sull’etichetta e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno del mese.

Non usi Humalog Mix50 KwikPen se sono presenti residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

I medicinali non devono essere gettati nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Humalog Mix50 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile
- Il principio attivo è l’insulina lispro. L’insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante”. E’ una forma modificata di insulina umana, ed é quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L’insulina lispro è strutturalmente simile all’insulina umana, che é un ormone naturale prodotto dal pancreas.
- Gli eccipienti sono protamina solfato, *m*-cresolo, fenolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico $7H_2O$, zinco ossido ed acqua per preparazioni iniettabili. Sodio idrossido o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

Descrizione dell'aspetto di Humalog Mix50 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile e contenuto della confezione
Humalog Mix50 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile è una sospensione bianca sterile e contiene 100 unità di insulina lispro per ogni millilitro (100 U/ml) di sospensione iniettabile. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 è disciolto in acqua. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 è presente in sospensione insieme al solfato di protamina. Ogni Humalog Mix50 KwikPen contiene 300 unità (3 millilitri). Humalog Mix50 KwikPen è disponibile in una confezione da 5 penne preriempite o in una confezione multipla di 2 confezioni da 5 penne preriempite. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Humalog Mix50 contenuto nella penna è lo stesso prodotto contenuto in Humalog Mix50 cartucce. Nella penna è già presente la cartuccia. Quando la penna è vuota, non può riutilizzarla.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Humalog Mix50 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile é prodotto da:
- Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
- Eli Lilly Italia S.p.A., Via A. Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, Firenze, Italia.
- Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, 35396 Giessen, Germania.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su Humalog Mix50 KwikPen, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 6000

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

France
Lilly France S.A.S.
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Portugal
Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel:+ 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

MANUALE DI ISTRUZIONI PER L'USO

Il testo del manuale di istruzioni per l'uso viene riportato più avanti.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile
insulina lispro

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Humalog BASAL KwikPen e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Humalog BASAL KwikPen
3. Come usare Humalog BASAL KwikPen
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Humalog BASAL KwikPen
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Humalog BASAL KwikPen e a che cosa serve

Humalog BASAL KwikPen viene usato per la terapia del diabete. Il principio attivo in esso contenuto é l'insulina lispro. L'insulina lispro contenuta in Humalog BASAL KwikPen è presente in sospensione insieme al solfato di protamina, di modo che la sua azione risulta essere prolungata.

La sua malattia, il diabete, deriva dal fatto che il suo pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog BASAL sostituisce l'insulina prodotta dal suo organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Humalog BASAL ha un tempo di azione prolungato rispetto all'insulina solubile.

Il medico può prescriverle l'uso di Humalog BASAL così come quello di un'insulina ad azione rapida. Ciascun tipo di insulina è confezionato con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Faccia molta attenzione quando cambia il tipo di insulina.

2. Cosa deve sapere prima di usare Humalog BASAL KwikPen

NON usi Humalog BASAL KwikPen
- Se ritiene che stia subentrando una situazione di **ipoglicemia** (basso livello di zucchero nel sangue). Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve (vedere paragrafo 3: Se prende più Humalog BASAL di quanto deve).
- Se è **allergico** (ipersensibile) all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni
- Se il suo livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che sta effettuando, potrebbe non accorgersi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. I segni premonitori sono elencati più avanti in questo foglio. Deve porre molta attenzione all'orario dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Deve inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.
- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il passaggio dall'insulina animale all'insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano

meno evidenti o differenti. Se ha frequentemente ipoglicemia, o ha difficoltà nel riconoscerla, ne parli con il medico.

- Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, lo riferisca al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
  - E' stato malato di recente?
  - Ha problemi al fegato o ai reni?
  - Sta facendo più esercizio fisico del solito?
- Il suo fabbisogno insulinico può cambiare se assume dell'alcool.
- Inoltre avverta il medico, il farmacista o un infermiere del centro antidiabetico se sta programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando è a casa.
- Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato da lunga data e una malattia cardiaca o un precedente evento cerebrovascolare che sono stati trattati con pioglitazone e insulina hanno riportato lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Informi il medico non appena possibile, se manifesta i segni di un'insufficienza cardiaca come un insolito respiro affannoso, un rapido aumento del peso corporeo o un gonfiore localizzato (edema).

Altri medicinali e Humalog BASAL KwikPen
I suoi fabbisogni insulinici possono cambiare se sta assumendo

- la pillola anticoncezionale,
- cortisonici,
- una terapia sostitutiva con ormone tiroideo,
- ipoglicemizzanti orali,
- acido acetilsalicilico,
- antibiotici sulfamidici,
- octreotide,
- beta2-agonisti (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina),
- beta-bloccanti,
- alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina),
- danazolo,
- alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (ad esempio captopril, enalapril) e
- antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica (vedere il paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

Gravidanza e allattamento
E' incinta, o sta programmando una gravidanza, o sta allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se sta allattando, potrebbe aver bisogno di modificare la quantità di insulina che sta assumendo o la dieta. Chieda consiglio al medico.

Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari
La sua capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se ha una reazione ipoglicemica. Tenga presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio se stesso od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Deve consultare il medico sulla opportunità di porsi alla guida se ha:

- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

3. Come usare Humalog BASAL KwikPen

Controlli sempre sulla confezione e sull'etichetta della penna preriempita il nome e il tipo di insulina che le viene consegnata dal farmacista. Si assicuri che la sua confezione di Humalog BASAL KwikPen corrisponda a quella che il medico le ha prescritto.

Usi sempre Humalog BASAL KwikPen seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

Dosaggio
- Di norma, deve iniettarsi Humalog BASAL come l'insulina isofano. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, segua esattamente le istruzioni del medico: esse valgono esclusivamente per lei. Le segua esattamente e si faccia controllare periodicamente nel centro antidiabetico.
- Se cambia il tipo di insulina che sta usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potrebbe avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.
- Effettui l'iniezione di Humalog BASAL sotto la cute. Non si somministri il farmaco utilizzando un'altra via di somministrazione. In nessun caso Humalog BASAL deve essere somministrato per via endovenosa.

Preparazione di Humalog BASAL KwikPen
- Immediatamente prima dell'uso, la penna deve essere ruotata 10 volte tra i palmi delle mani e capovolta di 180° per 10 volte per risospenderne il contenuto fino a che l'insulina non appare uniformemente torbida o lattescente. Se ciò non accade, ripeta il suddetto procedimento fino a che i componenti risultino essere miscelati. Le cartucce sono provviste di una piccola biglia di vetro che agevola il mescolamento. Non agitare con forza, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può compromettere la corretta misurazione della dose. Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

Preparazione della penna (consulti il manuale di istruzioni per l'uso)
- Per prima cosa, si lavi le mani.
- Legga le istruzioni su come usare la sua penna per insulina preriempita e le segua scrupolosamente. Di seguito sono riportati alcuni punti importanti.
- Usi sempre un ago nuovo (gli aghi non sono inclusi nella confezione).
- Carichi la sua penna ogni volta prima dell'uso. Questo consente di controllare che fuoriesca l'insulina e di eliminare eventuali bolle d'aria dalla penna. Alcune piccole bolle d'aria potrebbero essere rimaste nella penna; esse non sono pericolose, ma se risultano essere troppo grandi potrebbero rendere meno precisa la dose da iniettare.

Iniezione di Humalog BASAL
- Prima di effettuare l'iniezione, si disinfetti la cute secondo le istruzioni ricevute. Si inietti il farmaco sottocute, come le é stato insegnato. Non lo inietti direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasci l'ago nella cute per 5 secondi per essere sicuro di essersi iniettato l'intera dose. Non strofini la sede cutanea dove ha effettuato l'iniezione. Si assicuri che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e si ricordi di ruotare la sede di iniezione, come le é stato detto.

Dopo l'iniezione

- Non appena ha terminato l'iniezione, tolga l'ago dalla penna usando il cappuccio esterno dell'ago. Tale operazione le consentirà di mantenere l'insulina sterile, di evitare una fuoriuscita del farmaco, di interrompere il passaggio di aria nella penna e di impedire un intasamento dell'ago. **Non condivida con altri i suoi aghi**. Non condivida con altri la sua penna. Riposizioni il cappuccio sulla penna.

Iniezioni successive

- Ogni volta che usa una penna deve utilizzare un ago nuovo. Prima di ogni iniezione, elimini eventuali bolle d'aria. Può accertarsi di quanta insulina é rimasta tenendo la penna in posizione verticale, con l'ago rivolto verso il basso. La graduazione sulla cartuccia indicherà approssimativamente le unità residue.
- Non misceli altre insuline nella sua penna. Una volta che la penna è vuota, non la riutilizzi. Per favore se ne sbarazzi con oculatezza. Il farmacista, o il personale del centro antidiabetico le diranno come fare.

Se prende più Humalog BASAL di quanto deve

Se prende più Humalog BASAL di quanto deve, può verificarsi una diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.
Se il livello di zucchero nel sangue é basso **(ipoglicemia lieve)**, mangi delle tavolette di glucosio, dello zucchero o assuma una bevanda zuccherata. Poi mangi frutta, biscotti o un panino, come le ha suggerito il medico e stia a riposo. Spesso questo é sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se si accorge che sta peggiorando e ha il respiro corto e la cute impallidisce, informi immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastanza gravi. Assuma del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottiene una risposta positiva con il glucagone, deve essere ricoverato in ospedale. Chieda al medico informazioni sull'impiego del glucagone.

Se dimentica di usare Humalog BASAL

Se prende meno Humalog BASAL di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Ipoglicemie (basso livello di zucchero nel sangue) o iperglicemie (alto livello di zucchero nel sangue) non trattate adeguatamente possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte (vedere i paragrafi A e B della sezione 4 "Possibili effetti indesiderati").

Tre semplici accorgimenti per evitare situazioni di ipoglicemia o iperglicemia:

- Tenga sempre di scorta alcune siringhe ed un flaconcino di Humalog BASAL, oppure una penna di riserva e delle cartucce, nel caso che lei perda la sua penna o che questa risulti danneggiata.
- Porti sempre con sé un documento che indichi che è diabetico.
- Porti sempre con sé dello zucchero.

Se interrompe il trattamento con Humalog BASAL

Se prende meno Humalog BASAL di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Humalog BASAL può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L’allergia locale è comune (da ≥ 1/100 a <1/10). In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o alcune settimane. Se ciò si verifica, informi il medico.

L’allergia sistemica è rara (da ≥ 1/10.000 a <1/1.000). I sintomi sono:
- eruzione cutanea in tutto il corpo
- respirazione difficoltosa
- dispnea
- abbassamento della pressione arteriosa
- battito cardiaco accelerato
- sudorazione

Se ritiene che Humalog BASAL le stia causando questo tipo di allergia all’insulina, avverta immediatamente il medico.

La lipodistrofia (ispessimento o formazione di lieve depressione della cute) non è comune (da ≥ 1/1.000 a <1/100). Se le sembra che la cute si stia ispessendo o che vi sia formazione di lieve depressione nella sede di iniezione, informi il medico.

E' stato riportato edema (ad esempio gonfiore alle braccia, alle caviglie; ritenzione di liquidi), in particolare all'inizio della terapia insulinica o durante una modifica della terapia per migliorare il controllo della glicemia.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Comuni problemi del diabete

A. Ipoglicemia
Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) significa che non c'é abbastanza zucchero nel sangue. L’ipoglicemia può essere causata da:
- una dose eccessiva di Humalog BASAL o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l’assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un preesistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il suo livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:
- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell’ipoglicemia eviti situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l’ipoglicemia potrebbe mettere a rischio lei od altri.

B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica
Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel suo organismo non c'é abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:
- mancata assunzione di Humalog o di un’altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, nell'arco di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi. **Cerchi immediatamente un'assistenza medica.**

C. Malattie

Se ha una malattia, in particolare se si sente o sta male, il suo fabbisogno insulinico può variare. **Anche quando non sta mangiando normalmente, ha comunque bisogno di insulina.** Faccia l'esame delle urine e del sangue; quando sta male segua le precauzioni che già conosce ed informi il medico.

5. Come conservare Humalog BASAL KwikPen

Prima dell'uso conservare Humalog BASAL KwikPen in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l'uso conservare Humalog BASAL KwikPen a temperatura ambiente (15° - 30°C) ed eliminarla dopo 21 giorni. Non tenere il prodotto vicino ad una fonte di calore o alla luce diretta del sole.Non conservi in frigorifero la KwikPen che sta usando. La KwikPen non deve essere conservata con l'ago inserito.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Humalog BASAL KwikPen dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi Humalog BASAL KwikPen se sono presenti residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile

- Il principio attivo è l'insulina lispro. L'insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante". E' una forma modificata di insulina umana, ed é quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L'insulina lispro è strutturalmente simile all'insulina umana, che é un ormone naturale prodotto dal pancreas.
- Gli eccipienti sono protamina solfato, *m*-cresolo, fenolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico $7H_2O$, zinco ossido ed acqua per preparazioni iniettabili. Sodio idrossido o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

Descrizione dell'aspetto di Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile e contenuto della confezione

Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile è una sospensione bianca sterile e contiene 100 unità di insulina lispro per ogni millilitro (100 U/ml) di sospensione iniettabile. L'insulina lispro contenuta in Humalog BASAL è presente in sospensione insieme al solfato di protamina. Ogni Humalog BASAL KwikPen contiene 300 unità (3 millilitri). Humalog BASAL KwikPen è disponibile in una confezione da 5 penne preriempite o in una confezione multipla di 2

confezioni da 5 penne preriempite. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Humalog BASAL contenuto nella penna è lo stesso prodotto contenuto in Humalog BASAL cartucce. Nella penna è già presente la cartuccia. Quando la penna è vuota, non può riutilizzarla.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile é prodotto da:

- Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
- Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, 35396 Giessen, Germania.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su Humalog BASAL KwikPen, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 6000

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France S.A.S.
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

MANUALE DI ISTRUZIONI PER L'USO

Il testo del manuale di istruzioni per l'uso viene riportato più avanti.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/

MANUALE DI ISTRUZIONI PER L'USO

KwikPen™
Dispositivo per la somministrazione di insulina

Lilly

LEGGERE QUESTE ISTRUZIONI PRIMA DELL'USO

Introduzione

KwikPen™ è progettata per un facile impiego. E' un dispositivo a penna contenente 3 ml (300 unità) di insulina 100 U/ml. Può somministrarsi da 1 a 60 unità di insulina con un'unica iniezione. Può selezionare la sua dose con incrementi di un'unità per volta. Se seleziona troppe unità, può correggere la dose senza sprecare insulina.

Prima di usare KwikPen, legga tutto il manuale in modo completo e segua attentamente le istruzioni. Se non segue queste istruzioni in modo completo, può iniettarsi insulina in quantità eccessiva o insufficiente.

La sua KwikPen deve essere usata solo per le sue iniezioni. Non condivida con altri la sua penna o gli aghi perché può esserci il rischio di trasmissione di agenti infettivi. Usi un ago nuovo per ogni iniezione.

Se qualche componente della penna appare rotto o danneggiato, NON USI LA PENNA.
Porti sempre con sé una penna in più nel caso che la sua vada perduta o risulti danneggiata.

Questa penna non deve essere usata da non vedenti o da coloro che hanno difficoltà visive senza l'assistenza di persone istruite ad usarla.

Preparazione della KwikPen

Note importanti

- Legga e segua le istruzioni riportate nel foglio illustrativo dell'insulina.
- Prima di ogni iniezione controlli la data di scadenza riportata nell'etichetta sulla sua penna e si assicuri di usare il tipo corretto di insulina. Non rimuova l'etichetta sulla penna.

Nota: Il colore del pulsante selettore della dose della sua KwikPen corrisponde alla striscia del colore, specifico per ogni tipo di insulina, che appare sull'etichetta della penna. In questo manuale di istruzioni per l'uso, il pulsante selettore della dose è di colore grigio. Il corpo della penna è di colore blu per indicare che contiene un prodotto della famiglia Humalog.

Colore identificativo del pulsante selettore della dose:

Humalog	Humalog Mix25	Humalog Mix50	Humalog Basal

- Il medico le ha prescritto il tipo di insulina più adatto a lei. **Qualsiasi modifica della terapia insulinica deve essere fatta soltanto a seguito di una supervisione da parte del medico.**
- **KwikPen** è raccomandata per un impiego con aghi per penna della Becton Dickinson and Company (BD).
- Si assicuri che l'ago sia completamente inserito sulla penna prima dell'uso.
- Conservi queste istruzioni per il futuro.

Domande frequenti sulla preparazione della KwikPen

- **Come deve essere l'aspetto dell'insulina?** Alcune insuline sono torbide mentre altre sono limpide, si assicuri di verificare l'aspetto dell'insulina che usa con quanto indicato sul foglio illustrativo dell'insulina.

- **Che cosa faccio se la mia dose è superiore a 60 unità?** Se la sua dose è superiore a 60 unità di insulina, saranno necessarie più iniezioni oppure può contattare il personale sanitario.

- **Perché devo usare un ago nuovo per ogni iniezione?** Se sono aghi già usati, potrebbe iniettarsi una quantità errata di insulina, causare un'ostruzione dell'ago o un blocco della penna, oppure un'infezione, perchè la sterilità non viene garantita.

- **Che cosa devo fare se non sono sicuro delle quantità di insulina che rimane nella mia cartuccia?** Tenga la penna con la punta dell'ago rivolta verso il basso. La graduazione sul contenitore trasparente della cartuccia indica una stima del numero di unità di insulina rimaste. **Questi numeri NON devono essere usati per calcolare una dose di insulina.**

- **Che cosa devo fare se non riesco a rimuovere il cappuccio della penna?** Tolga il cappuccio tenendolo in maniera diritta rispetto alla penna. Se sta avendo difficoltà a rimuovere il cappuccio, lo giri delicatamente avanti e indietro per riallinearlo e poi lo tolga tenendolo in maniera diritta rispetto alla penna.

Caricamento della KwikPen

Note importanti

- **Carichi la penna ogni volta.** La penna deve essere caricata finché non vede una fuoriuscita continua di insulina prima di ogni iniezione per assicurarsi che sia pronta per la somministrazione della dose di insulina.
- **Se non carica la penna finché non vede una fuoriuscita continua di insulina, può iniettarsi insulina in quantità eccessiva o insufficiente.**

Domande frequenti sul caricamento

- **Perché devo caricare la penna prima di ogni somministrazione?**
    1. Questo assicura che la penna è pronta per la somministrazione della dose.
    2. Assicura una fuoriuscita continua (flusso) di insulina dalla punta dell'ago quando preme il pulsante selettore della dose.
    3. Rimuove l'aria che si può formare nell'ago o nella cartuccia di insulina durante il normale uso.

- **Che cosa devo fare se, quando carico la KwikPen, non posso premere completamente il pulsante selettore della dose?**
    1. Inserire un ago nuovo.
    2. Caricare la penna.

- **Che cosa devo fare se vedo della bolle d'aria nella cartuccia?** Deve caricare la penna. Ricordi di non conservare la penna con l'ago inserito perchè ciò può causare la formazione di bolle d'aria nella cartuccia di insulina. Una piccola bolla d'aria non avrà influenza sulla sua dose di insulina e può continuare a somministrarsi la sua dose abituale.

Iniezione della dose

Note importanti

- Segua le istruzioni per effettuare l'iniezione raccomandate dal personale sanitario.
- Si assicuri di ricevere la sua dose completa di insulina premendo e continuando a tenere premuto il pulsante selettore della dose e **contando lentamente fino a 5** prima di rimuovere l'ago dalla cute. Se c'è una fuoriuscita di insulina dalla penna può non aver tenuto l'ago nella cute abbastanza a lungo.
- Una goccia di insulina nella punta dell'ago è normale. Non influenzerà la sua dose.
- La penna non permetterà di selezionare un numero di unità di insulina maggiore di quelle rimaste nella penna.
- **Se pensa di non aver ricevuto l'intera dose, non si inietti un'altra dose.** Contatti Lilly o il personale sanitario per avere assistenza.
- Se la sua dose è maggiore del numero di unità di insulina rimaste nella penna, può o somministrarsi la quantità rimasta nella penna che sta usando e poi usare una nuova penna per completare la dose OPPURE somministrarsi l'intera dose con una nuova penna.
- Non provi ad iniettarsi l'insulina *ruotando* il pulsante selettore della dose. Ruotando il pulsante selettore della dose NON riceverà la sua dose di insulina. **Per iniettare la dose, deve PREMERE il pulsante selettore della dose fino in fondo.**
- Non tenti di modificare la dose mentre sta facendo l'iniezione.
- Le istruzioni riguardo la gestione degli aghi non sostituiscono le procedure sanitarie e/o istituzionali locali.
- Rimuovere l'ago dopo ogni iniezione.

Domande frequenti sulla somministrazione della dose

- **Perchè è difficile premere il pulsante selettore della dose quando provo ad effettuare l'iniezione?**
    1. L'ago può essere ostruito. Provi ad inserire un nuovo ago. Mentre fa questo, potrebbe vedere l'insulina fuoriuscire dall'ago. Poi carichi la penna.
    2. Premere il pulsante selettore della dose velocemente può rendere il pulsante selettore della dose più duro da spingere.
    3. L'uso di un ago con diametro maggiore renderà più facile premere il pulsante selettore della dose durante l'iniezione. Chieda al medico quale ago sia migliore per lei.
    4. Se dopo i precedenti passaggi continua ad essere difficile premere il pulsante selettore della dose, potrebbe avere bisogno di una nuova penna.

- **Che cosa devo fare se la KwikPen è bloccata?** La penna è bloccata se è difficile iniettare una dose o selezionare una dose. Per risolvere il blocco:
    1. Inserisca un ago nuovo. Mentre fa questo, potrebbe vedere l'insulina fuoriuscire dall'ago.
    2. Carichi la penna.
    3. Selezioni la dose ed esegua l'iniezione.

  Non provare a lubrificare la penna perché questo può danneggiare il meccanismo.

Il pulsante selettore della dose può diventare più duro da spingere se l'interno della vostra penna si sporca di materiale estraneo (sporco, polvere, cibo, insulina o altri liquidi). Evitare di fare entrare materiale estraneo nella penna.

- **Perchè si verifica fuoriuscita di insulina dall'ago dopo che ho completato l'iniezione della dose?** Può aver rimosso l'ago dalla cute troppo velocemente.
    1. Si assicuri di vedere uno 0 nella finestrella di Dosaggio.
    2. Per la somministrazione della dose successiva, **prema e continui a tenere premuto** il pulsante selettore della dose e **conti lentamente fino a 5** prima di rimuovere l'ago dalla cute.

- **Che cosa devo fare se ho selezionato la dose ed il pulsante selettore della dose è stato premuto accidentalmente senza che l'ago fosse inserito?**
    1. Riselezioni lo zero
    2. Inserisca un ago nuovo.
    3. Carichi la penna.
    4. Selezioni la dose ed esegua l'iniezione.

- **Che cosa devo fare se ho selezionato una dose errata (eccessiva o insufficiente)?** Ruoti il pulsante selettore della dose in avanti o indietro per correggere la dose.

- **Che cosa devo fare se vedo la fuoriuscita di insulina dall'ago della penna mentre seleziono o correggo la dose ?** Non inietti la dose perché potrebbe non somministrarsi la dose completa**.** Riporti la penna sullo zero e carichi la penna di nuovo (vedere "**Uso abituale"** al paragrafo "Caricamento della KwikPen", operazioni descritte dal punto 2B al punto 2D). Selezioni la dose ed esegua l'iniezione.

- **Che cosa devo fare se non è possibile selezionare l'intera dose?** La penna non permetterà di selezionare una dose maggiore del numero di unità di insulina rimaste nella cartuccia. Per esempio, se ha bisogno di 31 unità e nella cartuccia ne sono rimaste solo 25 non potrà selezionarne più di 25. Non ne provi a selezionare di più. Se nella penna rimane una dose incompleta, può:
    1. Somministrarsi la dose incompleta e poi somministrarsi la dose rimanente usando una nuova penna.

    oppure
    2. Somministrarsi l'intera dose con una nuova penna.

- **Perchè non posso selezionare la dose per usare la piccola quantità di insulina che rimane nella mia cartuccia?** La penna è progettata per la somministrazione di almeno 300 unità di insulina. La penna così come progettata evita che la cartuccia si svuoti completamente perchè la piccola quantità di insulina che rimane non può essere somministrata in maniera accurata.

Conservazione ed eliminazione

Note importanti

- Prima dell'uso conservi la penna in frigorifero (2°C - 8°C). Non usare la penna se è stata congelata.
- Durante l'uso tenga la penna a temperatura ambiente e lontana da una fonte di calore e dalla luce diretta del sole.
- Non conservi la penna con l'ago inserito. Se l'ago viene lasciato inserito, potrebbe uscire insulina dalla penna, l'insulina potrebbe seccarsi all'interno dell'ago causando l'ostruzione dell'ago o la formazione di bolle d'aria nella cartuccia.
- Legga il Foglio Illustrativo per le istruzioni complete per la conservazione dell'insulina.

- Dopo il primo impiego la penna non deve essere usata oltre il tempo indicato sul foglio illustrativo dell’insulina.
- Getti via gli aghi usati in un contenitore che può essere chiuso, resistente alla perforazione o come le è stato indicato dal personale sanitario.
- Elimini le penne usate come le è stato indicato dal personale sanitario e senza l’ago inserito.
- Non ricicli l’apposito contenitore riempito.
- Chieda al personale sanitario le opzioni disponibili nella sua zona per eliminare l’apposito contenitore in modo appropriato.
- Le istruzioni per la manipolazione dell'ago non sono destinate a sostituire le procedure sanitarie o istituzionali locali.
- Tenga la penna fuori dalla portata dei bambini.

Se ha qualsiasi domanda o problema con la sua penna KwikPen, contatti il personale sanitario per avere assistenza.

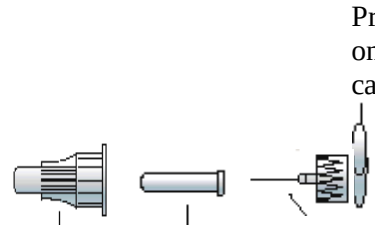
Preparazione

Si assicuri di avere i seguenti oggetti:

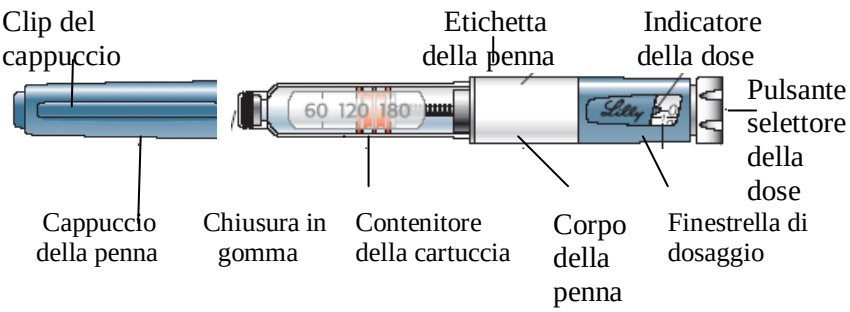
- ❑ **Una KwikPen**
- ❑ **Un nuovo ago per la penna**
- ❑ **Batuffolo di cotone imbevuto di alcool**

Componenti della penna KwikPen e Ago* ***in vendita separatamente**

Componenti dell'ago per la penna (Gli aghi non sono inclusi)



Componenti della KwikPen



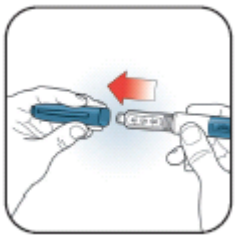
Colore identificativo del pulsante selettore della dose:

Humalog	Humalog Mix25	Humalog Mix50	Humalog Basal

Uso abituale Segua queste istruzioni prima di ogni iniezione

1. Preparazione della KwikPen

A.



Tolga il cappuccio tenendolo in maniera diritta rispetto alla penna. **Non rimuova l'etichetta della penna.**

Si asssicuri di controllare l'insulina per:

- Tipo
- Data di scadenza
- Aspetto

Attenzione: legga sempre l'etichetta della penna per essere sicuro di usare il tipo corretto di insulina.

B.

Solo per insulina con aspetto torbido:

Ruoti delicatamente la penna per 10 volte.

E

La capovolga per 10 volte.

La miscelazione è importante per assicurare che si somministri la giusta dose. L'insulina deve apparire uniformemente mescolata.

C.

Scelga un ago nuovo.

Rimuova la linguetta di carta dal cappuccio esterno dell'ago.

Usi un batuffolo di cotone imbevuto di alcool per pulire la chiusura in gomma posta all'estremità del contenitore della cartuccia.

D.

Inserisca l'ago coperto dal cappuccio **in maniera diritta** sull'estremità della penna.

Ruoti l'ago finché risulta ben fissato.

2. Caricamento della KwikPen

Cautela: Se non carica la penna finché non vede una fuoriuscita continua di insulina prima di ogni iniezione, può iniettarsi insulina in quantità eccessiva o insufficiente.

A.

Rimuova il cappuccio esterno dell'ago. **Non** lo getti via.

Rimuova il cappuccio interno dell'ago e lo getti via.

B.

Selezioni 2 Unità ruotando il pulsante selettore della dose.

C.

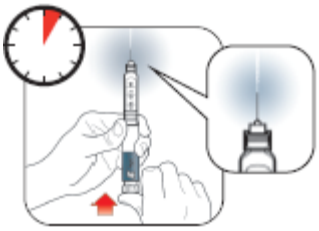
Tenga la penna con l'ago rivolto verso l'alto.

Picchietti la cartuccia per raccogliere l'aria in superficie al fine di rimuoverla.

D.

Con l'ago rivolto verso l'alto prema il pulsante selettore della dose finché si ferma ed uno 0 appare nella finestrella di dosaggio. Tenga premuto il pulsante selettore della dose e **conti lentamente fino a 5.** Il caricamento è completato quando appare una fuoriuscita continua (flusso) di insulina dalla punta dell'ago. Se non appare una fuoriuscita continua di insulina, ripeta le operazioni di caricamento dal punto 2B al punto 2D fino a quattro volte.

Nota: Se non vede una fuoriuscita continua di insulina dalla punta dell'ago ed è più difficile selezionare la dose, cambi l'ago e carichi la penna.

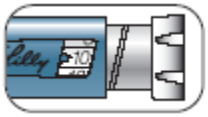


3. Iniezione della dose

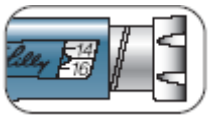
A.

Ruoti il pulsante selettore della dose fino al numero di unità che deve somministrarsi. Se seleziona troppe unità corregga la dose ruotando indietro il pulsante selettore della dose

Esempio: sono indicate 10 unità.



Esempio: sono indicate 15 unità.



I numeri **pari** appaiono in cifra sul quadrante della finestrella di dosaggio. I numeri **dispari,** dopo il numero uno, sono indicati dalle linee continue.

B.

Inserisca l'ago sotto la cute secondo la tecnica di iniezione come le ha insegnato il personale sanitario.

Posizioni il pollice sul pulsante selettore della dose e lo prema in maniera costante finché si ferma.

Per iniettare l'intera dose tenga premuto il pulsante selettore della dose e **conti lentamente fino a 5**. Rimuova l'ago dalla cute.

Nota: Si accerti di vedere uno 0 nella finestrella di dosaggio per essere sicuro di ricevere l'intera dose.

Nota: La penna non permetterà di selezionare un numero di unità maggiore di quelle rimaste nella penna.

Se pensa di non aver ricevuto l'intera dose, non si inietti un'altra dose.

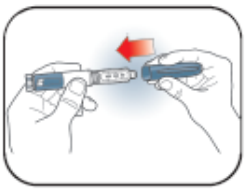
C.

Riponga con attenzione il cappuccio esterno sull'ago.

Nota: Rimuova l'ago dopo ogni iniezione per evitare che entri aria nella cartuccia.
Non conservi la penna con l'ago inserito.

D.

Rimuova l'ago con il cappuccio svitandolo e lo getti via come indicato dal personale sanitario.



Riposizioni il cappuccio sulla penna tenendolo con la clip del cappuccio allineata alla finestrella di dosaggio e premendolo in maniera diritta rispetto alla penna.

Data di revisione del testo:

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore
Humalog 200 unità/ml soluzione iniettabile in penna preriempita
insulina lispro

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Humalog 200 unità/ml KwikPen e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Humalog 200 unità/ml KwikPen
3. Come usare Humalog 200 unità/ml KwikPen
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Humalog 200 unità/ml KwikPen
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Humalog 200 unità/ml KwikPen e a cosa serve

Humalog 200 unità/ml KwikPen viene usato per la terapia del diabete. Humalog agisce più rapidamente dell'insulina umana normale, in quanto l'insulina lispro è una forma leggermente modificata di insulina umana. L'insulina lispro è strutturalmente simile all'insulina umana, che é un ormone naturale prodotto dal pancreas.

La sua malattia, il diabete, deriva dal fatto che il suo pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog sostituisce l'insulina prodotta dal suo organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Il medicinale agisce molto rapidamente e dura per un periodo di tempo più breve rispetto ad un'insulina solubile (da 2 a 5 ore). Di norma deve iniettarsi Humalog entro i 15 minuti precedenti un pasto.

Il medico può prescriverle sia l'uso di Humalog 200 unità/ml KwikPen che di un'insulina ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionato con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Humalog 200 unità/ml KwikPen deve essere riservato al trattamento di adulti con diabete che richiedono dosi giornaliere superiori a 20 unità di insulina ad azione rapida.

2. Cosa deve sapere prima di usare Humalog 200 unità/ml KwikPen

NON usi Humalog 200 unità/ml KwikPen
- Se è **allergico** (ipersensibile) all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).
- Se ritiene che stia subentrando una situazione di **ipoglicemia** (basso livello di zucchero nel sangue). Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve (vedere paragrafo 3: Se prende più Humalog di quanto deve).

Avvertenze e precauzioni

- **Humalog 200 unità/ml soluzione iniettabile nella penna preriempita (la KwikPen) deve essere iniettata SOLO utilizzando questa penna preriempita. Non trasferisca l'insulina lispro da Humalog 200 unità/ml KwikPen ad una siringa.** La scala graduata sulla siringa per insulina non indicherà la dose corretta. Può verificarsi un grave sovradosaggio, causando un abbassamento della glicemia, che può mettere la sua vita in pericolo. Non trasferisca l'insulina da Humalog 200 unità/ml KwikPen a qualsiasi altro dispositivo di somministrazione di insulina come le pompe per infusione di insulina.
- **NON misceli Humalog 200 unità/ml soluzione iniettabile nella penna preriempita (la KwikPen) con qualsiasi altra insulina o con qualsiasi altro medicinale.** Humalog 200 unità/ml soluzione iniettabile non deve essere diluita.
- Se il suo livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che sta effettuando, potrebbe non accorgersi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. I segni premonitori sono elencati più avanti in questo foglio al paragrafo 4. Deve porre molta attenzione all'orario dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Deve inoltre tenere sotto stretto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.
- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il passaggio dall'insulina animale all'insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se ha frequentemente ipoglicemia, o ha difficoltà nel riconoscerla, ne parli con il medico.
- Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, lo riferisca al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
  - E' stato malato di recente?
  - Ha problemi al fegato o ai reni?
  - Sta facendo più esercizio fisico del solito?
- Inoltre avverta il medico, il farmacista o un infermiere del centro antidiabetico se sta programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando è a casa.
- Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato da lunga data e una malattia cardiaca o un precedente evento cerebrovascolare che sono stati trattati con pioglitazone e insulina hanno riportato lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Informi il medico non appena possibile, se manifesta i segni di un'insufficienza cardiaca come un insolito respiro affannoso, un rapido aumento del peso corporeo o un gonfiore localizzato (edema).

Altri medicinali e Humalog 200 unità/ml KwikPen

I suoi fabbisogni insulinici possono cambiare se sta assumendo

- la pillola anticoncezionale,
- cortisonici,
- una terapia sostitutiva con ormone tiroideo,
- ipoglicemizzanti orali (ad es. metformina, acarbosio, agenti sulfonilureici, pioglitazone, empagliflozina, inibitori DPP-4 come sitagliptina o saxagliptina)
- acido acetilsalicilico,
- antibiotici sulfamidici,
- analoghi della somatostatina, (quali octreotride, usati per trattare una condizione non comune nella quale Lei produce troppo ormone della crescita),
- "beta$_2$-agonisti" ,quali salbutamolo o terbutalina per il trattamento dell'asma, o ritodrina usata per interrompere un travaglio prematuro
- "beta-bloccanti", per il trattamento dell'ipertensione, o
- alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina),
- danazolo (medicinale che agisce sull'ovulazione)
- alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), usati per il trattamento di alcune condizioni cardiache o dell'ipertensione (ad esempio captopril, enalapril) e

- Medicinali specifici per il trattamento dell'ipertensione, danni renali dovuti al diabete e alcuni disturbi cardiaci (bloccanti del recettore dell'angiotensina II).

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale (vedere anche il paragrafo "Avvertenze e precauzioni").

Humalog con alcol
L'assunzione di alcol può modificare (far aumentare o diminuire) il livello di zucchero nel sangue. Per tale motivo la quantità di insulina di cui necessita può cambiare.

Gravidanza e allattamento
E' incinta, o sta programmando una gravidanza, o sta allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se sta allattando al seno, potrebbe aver bisogno di modificare la quantità di insulina che sta assumendo o la dieta.
Chieda consiglio al medico.

Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari
La sua capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se ha una reazione ipoglicemica. Tenga presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio lei stessa/o od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Deve consultare il medico sulla opportunità di porsi alla guida se ha:
- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

3. Come usare Humalog 200 unità/ml KwikPen

Controlli sempre sulla confezione e sull'etichetta della penna preriempita il nome e il tipo di insulina che le viene consegnata dal farmacista. Si assicuri che la confezione di Humalog 200 unità/ml KwikPen corrisponda a quella che il medico le ha prescritto.

Usi sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

Humalog 200 unità/ml KwikPen è indicata per pazienti che assumono più di 20 unità di insulina ad azione rapida al giorno.

Non trasferisca l'insulina lispro da Humalog 200 unità/ml KwikPen ad una siringa. La scala graduata sulla siringa per insulina non indicherà la dose corretta. Può verificarsi un grave sovradosaggio, causando un abbassamento del livello di zucchero nel sangue, che può mettere la sua vita in pericolo.

Non usi Humalog 200 unità/ml KwikPen soluzione iniettabile in una pompa per l'infusione d'insulina.

Dosaggio
- Di norma, deve iniettarsi Humalog nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, può effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, segua esattamente le istruzioni del medico: esse valgono esclusivamente per lei. Le segua esattamente e si faccia controllare periodicamente nel centro antidiabetico.
- Se cambia il tipo di insulina che sta usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potrebbe avere bisogno di una quantità di medicinale diversa (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.
- Effettui l'iniezione di Humalog sotto la cute (per via sottocutanea).

Preparazione di Humalog 200 unità/ml KwikPen

- Humalog é già disciolto in acqua, per cui non deve miscelarlo. Faccia però attenzione ad utilizzarlo **solo** se il suo aspetto é uguale a quello dell'acqua. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle solide. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

Preparazione della KwikPen per renderla pronta all'uso (consulti il manuale di istruzioni per l'uso)

- Per prima cosa, si lavi le mani.
- Legga le istruzioni su come usare la penna per insulina preriempita e le segua scrupolosamente. Di seguito sono riportati alcuni punti importanti.
- Usi sempre un ago nuovo (gli aghi non sono inclusi nella confezione).
- Carichi la KwikPen ogni volta prima dell'uso. Questo consente di controllare che fuoriesca l'insulina e di eliminare eventuali bolle d'aria dalla KwikPen. Alcune piccole bolle d'aria potrebbero essere rimaste nella penna; esse non sono pericolose, ma se risultano essere troppo grandi potrebbero rendere meno precisa la dose di insulina.

Iniezione di Humalog

- Prima di effettuare l'iniezione, si disinfetti la cute secondo le istruzioni ricevute. Si inietti il medicinale sottocute, come le é stato insegnato. Dopo l'iniezione, lasci l'ago nella cute per 5 secondi per essere sicuro di essersi iniettato l'intera dose. Non strofini la sede cutanea dove ha effettuato l'iniezione. Si assicuri che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e si ricordi di alternare a rotazione la sede di iniezione, come le é stato insegnato. Non ha importanza quale sito d'iniezione usa, sia questo la parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome, l'iniezione di Humalog avrà un'azione ancora più rapida rispetto all'insulina umana solubile.
- Non inietti Humalog 200 unità/ml KwikPen soluzione iniettabile direttamente in una vena (per via endovenosa).

Dopo l'iniezione

- Non appena ha terminato l'iniezione, tolga l'ago dalla KwikPen usando il cappuccio esterno dell'ago. Tale operazione le consentirà di mantenere l'insulina sterile, di evitare la fuoriuscita del medicinale, di interrompere il passaggio di aria nella penna e di impedire un intasamento dell'ago. **Non condivida con altri i suoi aghi**. Non condivida con altri la penna. Riposizioni il cappuccio sulla penna.

Iniezioni successive

- Ogni volta che usa una KwikPen deve utilizzare un ago nuovo. Prima di ogni iniezione, elimini eventuali bolle d'aria. Può accertarsi di quanta insulina é rimasta nella KwikPen tenendo questa in posizione verticale, con l'ago rivolto verso l'alto.
- Una volta che la KwikPen è vuota, non la riutilizzi. Per favore se ne sbarazzi con attenzione. Il farmacista o il personale del centro antidiabetico le diranno come fare.

Se prende più Humalog di quanto deve

Se prende più Humalog di quanto deve, può verificarsi una diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Controlli il livello di zucchero nel sangue.
Se il livello di zucchero nel sangue é basso **(ipoglicemia lieve)**, mangi delle tavolette di glucosio, dello zucchero o assuma una bevanda zuccherata. Poi mangi frutta, biscotti o un panino, come le ha suggerito il medico e stia a riposo. Spesso questo é sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se si accorge che sta peggiorando e ha il respiro corto e la cute impallidisce, informi immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastanza gravi. Assuma del glucosio o dello zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottiene una risposta positiva con il glucagone, deve essere andare all'ospedale. Chieda al medico informazioni sull'impiego del glucagone.

Se dimentica di usare Humalog
Se prende meno Humalog di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Controlli il livello di zucchero nel sangue.

Ipoglicemie (basso livello di zucchero nel sangue) o iperglicemie (alto livello di zucchero nel sangue) non trattate adeguatamente possono diventare molto gravi e causare mal di testa, sentirsi male (nausea), stare male (vomito), perdita di liquidi (disidratazione), perdita di conoscenza, coma e perfino morte (vedere il paragrafo 4 “Possibili effetti indesiderati”).

Tre semplici accorgimenti per evitare situazioni di ipoglicemia o iperglicemia:
- Tenga sempre di scorta alcune siringhe ed un flaconcino di Humalog 100 unità/ml, oppure una penna di riserva e delle cartucce, nel caso che lei perda Humalog KwikPen o che questa risulti danneggiata.
- Porti sempre con sé un documento che dimostri che è diabetico.
- Porti sempre con sé dello zucchero.

Se interrompe il trattamento con Humalog
Se prende meno Humalog di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Se ha qualsiasi dubbio sull’uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L’allergia grave è rara (può verificarsi in 1 su 1.000 persone). I sintomi sono:
- eruzione cutanea in tutto il corpo
- respirazione difficoltosa
- dispnea
- abbassamento della pressione arteriosa
- battito cardiaco accelerato
- sudorazione

Se ritiene che Humalog le stia causando questo tipo di allergia all’insulina, avverta immediatamente un medico.

L’allergia locale è comune (può verificarsi da 1 a 10 persone). In alcune persone, nella zona intorno al punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o alcune settimane. Se ciò si verifica, informi il medico.

La lipodistrofia (ispessimento o formazione di lieve depressione della cute) non è comune (può verificarsi in 1 su 100 persone). Se le sembra che la cute si stia ispessendo o che stia comparendo una lieve depressione nella sede di iniezione informi il medico.

E' stato riportato edema (ad esempio gonfiore alle braccia, alle caviglie; ritenzione di liquidi), in particolare all'inizio della terapia insulinica o durante una modifica della terapia per migliorare il controllo del livello di zucchero nel sangue.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’Allegato V.
Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Comuni problemi del diabete

Ipoglicemia
Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) significa che non c'é abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:
- una dose eccessiva di Humalog o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un preesistente disturbo ai reni o al fegato.

L'alcol ed alcuni medicinali possono interferire con il livello di zucchero nel sangue (vedere paragrafo 2).

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:
- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia eviti situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio lei od altri.

Iperglicemia e chetoacidosi diabetica
Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel suo organismo non c'é abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:
- mancata assunzione di Humalog o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, nell'arco di molte ore o giorni. Essi comprendono:
- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione o evidenza di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi. **Cerchi immediatamente un'assistenza medica.**

Malattia
Se ha una malattia, in particolare se ha la sensazione o la certezza di stare male, il suo fabbisogno insulinico può variare. **Anche quando non sta mangiando normalmente, ha comunque bisogno di insulina.** Faccia l'esame delle urine e del sangue; quando sta male segua le "relative precauzioni" ed informi il medico.

5. Come conservare Humalog 200 unità/ml KwikPen

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Humalog **200 unità/ml** KwikPen dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Prima dell'uso conservare Humalog **200 unità/ml** KwikPen in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l'uso conservare Humalog **200 unità/ml** KwikPen a temperatura ambiente (15° - 30°C) ed eliminarlo dopo 28 giorni. Non tenere il medicinale vicino ad una fonte di calore o alla luce diretta del sole.Non conservare in frigorifero la KwikPen che sta usando. La KwikPen non deve essere conservata con l'ago inserito.

Non usare Humalog **200 unità/ml** KwikPen se la soluzione appare colorata o contiene delle particelle solide. Deve utilizzarlo **solo** se il suo aspetto è uguale a quello dell'acqua. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Humalog 200 unità/ml KwikPen soluzione iniettabile
- Il principio attivo è l'insulina lispro. Ogni ml di soluzione iniettabile contiene 200 unità (U) di insulina lispro. Ogni penna preriempita (da 3 ml) contiene 600 unità (U) di insulina lispro.
- Gli eccipienti sono metacresolo, glicerolo, trometamolo, ossido di zinco ed acqua per preparazioni iniettabili. Sodio idrossido o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

Descrizione dell'aspetto di Humalog 200 unità/ml KwikPen e contenuto della confezione
Humalog 200 unità/ml KwikPen soluzione iniettabile è una soluzione acquosa sterile, limpida ed incolore e contiene 200 unità di insulina lispro per ogni millilitro (200 unità/ml) di soluzione iniettabile. Ogni Humalog **200 unità/ml** KwikPen contiene 600 unità (3 millilitri). Humalog **200 unità/ml** KwikPen è disponibile in una confezione da 1, 2 o 5 penne preriempite o in confezioni multiple di 2 confezioni da 5 penne preriempite ciascuna. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Nella penna KwikPen è già presente la cartuccia. Quando la penna preriempita è vuota, non può riutilizzarla.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Produttore
Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, France,

Per ulteriori informazioni su Humalog KwikPen, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Belgique/België/Belgien
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

България
ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. + 359 2 491 41 40

Česká republika
ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: + 420 234 664 111

Lietuva
Eli Lilly Holdings Limited atstovybė
Tel. +370 (5) 2649600

Luxembourg/Luxemburg
Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

Magyarország
Lilly Hungária Kft.
Tel: + 36 1 328 5100

Danmark
Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 6000

Deutschland
Lilly Deutschland GmbH
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

Eesti
Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 6817 280

Ελλάδα
ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 629 4600

España
Lilly S.A.
Tel: + 34-91 663 50 00

France
Lilly France S.A.S.
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

Hrvatska
Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 2350 999

Ireland
Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

Ísland
Icepharma hf.
Sími + 354 540 8000

Italia
Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: + 39- 055 42571

Κύπρος
Phadisco Ltd
Τηλ: +357 22 715000

Latvija
Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67364000

Malta
Charles de Giorgio Ltd.
Tel: + 356 25600 500

Nederland
Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

Norge
Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: + 47 22 88 18 00

Österreich
Eli Lilly Ges. m.b.H.
Tel: + 43-(0) 1 711 780

Polska
Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

Portugal
Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: + 351-21-4126600

România
Eli Lilly România S.R.L.
Tel: + 40 21 4023000

Slovenija
Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

Slovenská republika
Eli Lilly Slovakia, s.r.o.
Tel: + 421 220 663 111

Suomi/Finland
Oy Eli Lilly Finland Ab
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

Sverige
Eli Lilly Sweden AB
Tel: + 46-(0) 8 7378800

United Kingdom
Eli Lilly and Company Limited
Tel: + 44-(0) 1256 315000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/

MANUALE DI ISTRUZIONI PER L'USO

Humalog 200 unità/ml KwikPen, soluzione iniettabile in penna preriempita

insulina lispro

LEGGERE QUESTO MANUALE DI ISTRUZIONI PRIMA DELL'USO

USARE SOLO CON QUESTA PENNA, ALTRIMENTI PUÓ VERIFICARSI UN GRAVE SOVRADOSAGGIO

Legga il Manuale di istruzioni prima di utilizzare Humalog 200 unità/ml KwikPen soluzione iniettabile ed ogni volta debba utilizzare ancora Humalog 200 unità/ml KwikPen. Potrebbero esserci nuove informazioni. Queste informazioni non possono sostituire il colloquio con un operatore sanitario riguardo alla condizione clinica o al trattamento.

Humalog 200 unità/ml KwikPen ("Penna") è un dispositivo a penna contenente 3 ml (600 unità, 200 unità/ml) di insulina lispro soluzione iniettabile. Può somministrare da 1 a 60 unità in una singola iniezione.

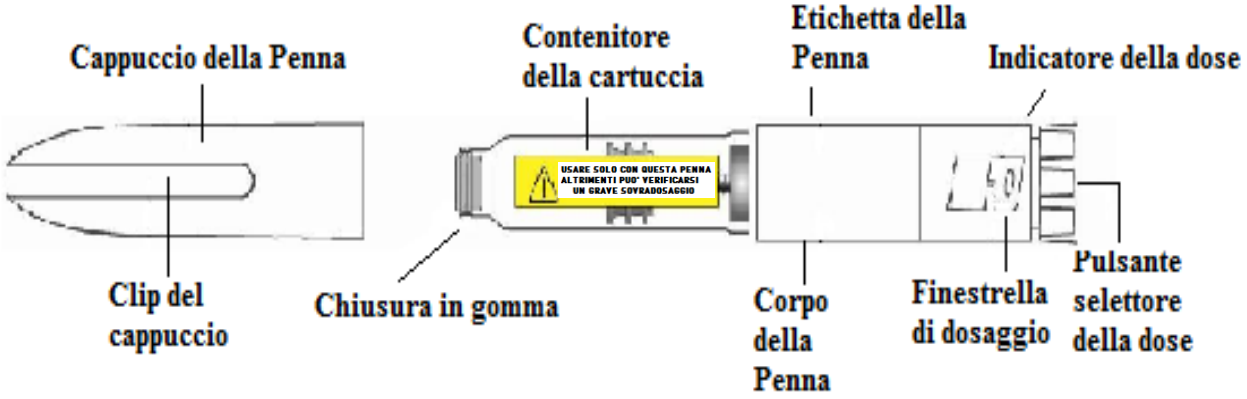
Questa penna è stata costruita per permetterle di iniettarsi dosi superiori rispetto ad altre penne che può aver usato in passato. Selezioni la dose usuale come da istruzioni dell'operatore sanitario.

Humalog KwikPen è disponibile in 2 concentrazioni, 100 unità/ml e 200 unità/ml. Inietti Humalog 200 unità/ml SOLO utilizzando la Penna. NON trasferisca l'insulina dalla Penna a qualsiasi altro dispositivo di somministrazione di insulina.
Siringhe e pompe per infusione di insulina non somministreranno correttamente 200 unità/ml di insulina. Può verificarsi un grave sovradosaggio, causando un abbassamento del livello di zucchero nel sangue, che può mettere la sua vita in pericolo.

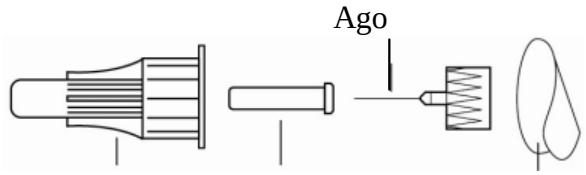
Non condivida con nessun altro la Penna o gli aghi. Potrebbe procurare un'infezione a chi l'ha prestata o prendere un'infezione da chi se l'è fatta prestare.

Questa Penna non deve essere usata dai non vedenti o da coloro che hanno difficoltà visive senza l'assistenza di persone istruite ad usare la Penna.

Componenti di KwikPen



Componenti dell'Ago per la Penna (gli Aghi Non sono Inclusi)



Cappuccio Esterno dell'Ago | **Cappuccio Interno dell'Ago** | **Protezione di Carta**

Pulsante Selettore della Dose con anello burgundy sull'estremità

Come riconoscere la Humalog 200 unità/ml KwikPen:

- Colore della Penna: Grigio scuro
- Pulsante Selettore della Dose: Grigio scuro con anello burgundy sull'estremità
- Etichette: Burgundy, "200 unità/ml" in riquadro giallo
  Avvertenza gialla sul contenitore della cartuccia

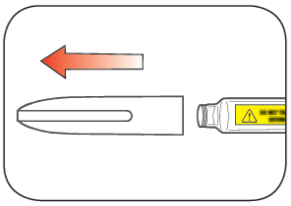
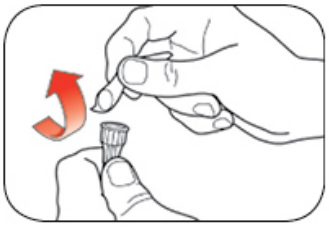
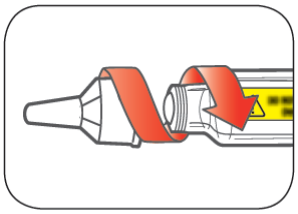
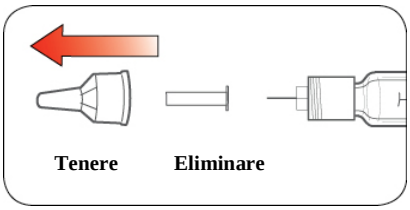
Materiali necessari per effettuare la somministrazione:

- Humalog 200 unità/mlL KwikPen
- Ago KwikPen compatibile (BD [Becton, Dickinson and Company] aghi raccomandati per la Penna)
- Batuffolo di cotone imbevuto di Alcol

Aghi e Batuffolo di cotone imbevuto di Alcol non sono inclusi

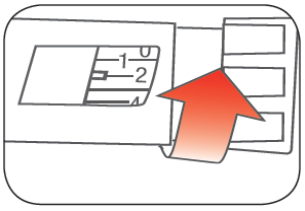
Punto 1: Preparazione della Penna

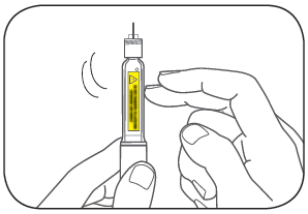
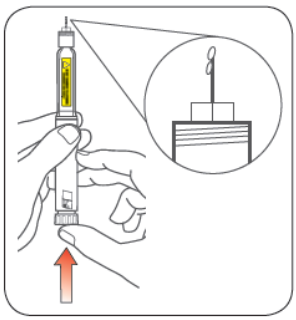
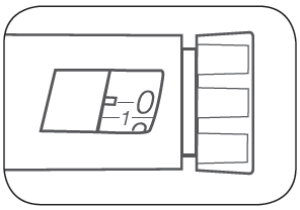
- Si lavi le mani con acqua e sapone.
- Controlli la Penna per essere sicura/o che sta assumendo il corretto tipo di insulina. Questo è particolarmente importante nel caso usi più di 1 tipo di insulina.
- **Non usi** la Penna dopo la data di scadenza stampata sull'Etichetta.
- Usare sempre un **nuovo ago** sterile per ogni iniezione. Questo aiuterà a prevenire contaminazioni e potenziali ostruzioni dell'ago.

Punto 1a: Rimuova il Cappuccio della Penna. • Non ruoti il Cappuccio. • Non rimuova l'Etichetta della Penna. Pulisca la Chiusura in Gomma con un batuffolo di cotone imbevuto di alcol. Humalog 200 unità/ml KwikPen deve apparire limpida ed incolore. **Non** la usi se ha un aspetto denso, torbido, colorato, o se presenta al suo interno particelle o grumi.	
Punto 1b: Selezioni un nuovo Ago. Rimuova la Protezione di Carta dal Cappuccio Esterno dell'Ago.	
Punto 1c: Inserisca l'Ago coperto dal cappuccio in maniera diritta sull'estremità della Penna e ruoti l'Ago finché risulta ben fissato.	
Punto 1d: Rimuova il Cappuccio Esterno dell'Ago. **Non** lo getti via. Rimuova il Cappuccio Interno dell'Ago e lo getti via.	

Punto 2: Preparazione della Penna

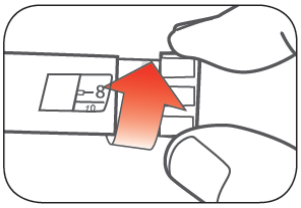
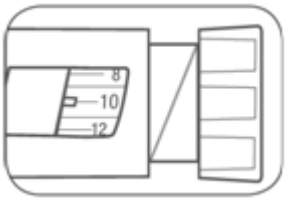
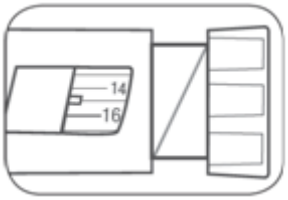
Preparazione prima di ciascuna iniezione. Preparare la Penna per renderla pronta all'uso e rimuovere l'aria che si può formare nella cartuccia durante il normale uso. Se **non** esegue tale preparazione prima di ogni iniezione, può iniettarsi insulina in quantità eccessiva o insufficiente.

Punto 2a: **Selezioni 2 unità** ruotando il Pulsante Selettore della Dose.	

Punto 2b: Tenga la Penna con l'Ago rivolto verso l'alto. Picchietti la Cartuccia per raccogliere l'aria in superficie.	
Punto 2c: Continui a tenere la Penna con l'Ago rivolto verso l'alto. Prema il Pulsante Selettore della Dose finchè si ferma, ed uno "**0**" appare nella Finestrella di Dosaggio. Tenga premuto il Pulsante Selettore della Dose e **conti lentamente fino a 5**. • Deve vedere una fuoriuscita di insulina dalla punta dell'ago. • Se tale fuoriuscita **non** appare, ripeta tali operazioni, ma non più di 8 volte. • Se tale fuoriuscita **ancora non** appare, cambi l'ago e ripeta le operazioni di preparazione. Piccole bolle d'aria sono normali e non interferiscono con il dosaggio.	 

Punto 3: Selezione della dose

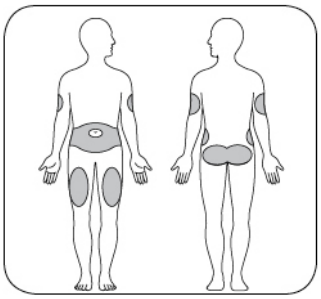
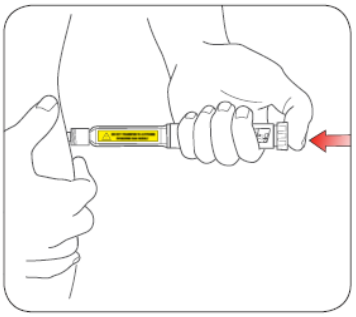
Questa penna è stata costruita per permetterle di iniettarsi la dose che è mostrata nella finestrella. Selezioni la dose usuale come da istruzioni dell'operatore sanitario.

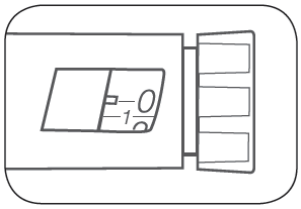
Punto 3a: Ruoti il Pulsante Selettore della Dose fino al numero di unità che deve somministrare. L'Indicatore di Dose deve essere allineato con la dose. • La dose può essere corretta ruotando il Pulsante Selettore della Dose in qualsiasi direzione fino a che la dose corretta non è allineata con l'indicatore della dose. • I numeri **pari** sono stampati sul quadrante. • I numeri **dispari** dopo il numero 1 sono visualizzati come linee piene.	  (Esempio: 10 unità mostrate)  (Esempio: 15 unità mostrate)

- La Penna non le consentirà di selezionare più del numero di unità rimaste disponibili nella Penna.
- Questa Penna è stata costruita per permetterle di iniettarsi un totale di 600 unità di insulina. La cartuccia contiene una piccola quantità di insulina che rimane e non può essere somministrata. **Non trasferisca questa piccola quantità di insulina rimasta a una siringa o ad una pompa per l'infusione d'insulina.**
- Se ha necessità di somministrare più del numero di unità rimaste disponibili nella penna può sia:
  - somministrare la quantità rimasta nella Penna e poi usare una nuova Penna per aggiungere il resto della dose, **sia**
  - prendere una nuova Penna e somministrare la dose completa.

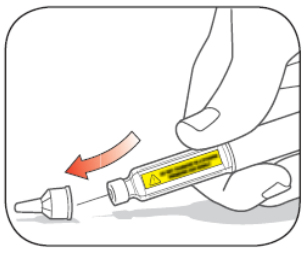
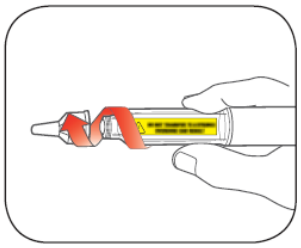
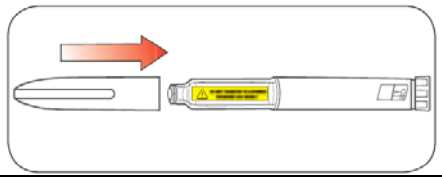
Punto 4: Iniezione della dose

- Inietti l'insulina come l'operatore sanitario le ha mostrato.
- Cambi (ruoti) il sito d'iniezione per ogni iniezione.
- **Non** provi a cambiare la dose mentre sta effettuando l'iniezione.

Punto 4a: Scelga il sito d'iniezione. Humalog 200 unità/ml soluzione iniettabile si inietta sotto la cute (iniezione sottocutanea) dell'area addominale, dei glutei, delle cosce o della parte alta delle braccia. Pulisca la cute con un batuffolo di cotone imbevuto di alcol ed aspetti che il sito d'iniezione si sia asciugato prima di iniettare la dose.	
Punto 4b: Inserisca l'Ago nella cute. Posizioni il pollice sul Pulsante Selettore della Dose e lo prema in maniera costante finché si ferma. Continui a tenere premuto il Pulsante Selettore della Dose e **conti lentamente** fino a 5 prima di rimuovere l'ago.	

Punto 4c: Estrarre l'Ago dalla cute. Lei deve vedere "**0**" nella Finestrella di Dosaggio. Se non vede "**0**" nella Finestrella di Dosaggio, significa che non si è somministrata la dose intera. Una goccia di insulina residuata sulla punta dell'ago è normale. Essa non avrà conseguenze sulla dose somministrata. **Se pensa di non essersi somministrata l'intera dose, non ripeta l'iniezione**. Se ha domande riguardo a questa operazione, contatti il operatore sanitario. Se vede sangue sulla cute dopo che ha rimosso l'Ago, prema leggermente sul sito d'iniezione con una garza o un batuffolo di cotone imbevuto di alcol. **Non** strofini l'area interessata.	

Punto 5: Dopo l'iniezione

Punto 5a: Riponga con attenzione il Cappuccio Esterno sull'Ago.	
Punto 5b: Sviti il Cappuccio dell'Ago e lo rimuova come da disposizioni del operatore sanitario. Non conservi la Penna con l'Ago inserito al fine di prevenire fuoriuscite, il blocco dell'Ago, e l'ingresso di aria all'interno della Penna.	
Punto 5c: Riposizioni il Cappuccio sulla Penna tenendolo con la Clip del Cappuccio allineata con l'Indicatore della Dose e prema in maniera diritta rispetto alla Penna.	

Punto 6: Smaltimento della Penna e degli aghi

- Metta gli aghi usati in un contenitore richiudibile apposito per rifiuti taglienti e resistente alla perforazione.
- Non ricicli tale contenitore una volta riempito.
- Chieda all'operatore sanitario le opzioni disponibili per un'appropriato smaltimento di tale contenitore.
- Le indicazioni relative alla manipolazione dell'ago non devono sostituire le locali normative istituzionali o degli operatori sanitari.

Istruzioni per la conservazione della Penna
Penna in uso
- La Penna che sta attualmente usando deve essere conservata a temperatuta ambiente (inferiore ai 30°C) e al riparo dal calore e dalla luce.
- La Penna che sta usando deve essere gettata dopo 28 giorni, anche se dovesse contenere ancora dell'insulina all'interno.

Penne non utilizzate
- Conservi le Penne non utilizzate nel frigorifero ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C.
- **Non** congeli Humalog 200 unità/ml KwikPen soluzione iniettabile. **Non** la usi se è stata congelata.
- Le Penne non utilizzate possono essere usate fino alla data di scadenza stampata sull'Etichetta, se la Penna è stata conservata nel frigorifero.

Informazioni generali sulla sicurezza ed uso efficace della Penna

- **Tenere la Penna e gli aghi fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.**
- **Non** usi la Penna se una qualsiasi parte di essa appare rotta o danneggiata.
- Porti sempre con sè una Penna in più nel caso si perda o si danneggi.
- Se non può rimuovere il Cappuccio della Penna lo ruoti delicatamente avanti e indietro, e poi estragga subito il cappuccio.
- Se si ha difficoltà nello spingere il Pulsante Selettore della Dose o se la Penna non funziona correttamente:
  - L'ago potrebbe essere bloccato. Inserisca un nuovo ago e prepari la Penna.
  - Potrebbero esserci polvere, cibo o liquidi all'interno della Penna. Getti la Penna e ne prenda una nuova.
  - Spingere il Pulsante Selettore della Dose più lentamente può rendere più semplice l'iniezione.
- Non trasferisca l'insulina dalla Penna ad una siringa o ad una pompa per infusione d'insulina. Può verificarsi un grave sovradosaggio.

Per ulteriori informazioni o se ha problemi con Humalog 200 unità/ml KwikPen, contatti l'operatore sanitario per l'assistenza o contatti la filiale locale della Eli Lilly.

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il: